Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med.F.H. Kemper)

PENTACHLORPHENOL

Untersuchungen zur Kinetik der Organverteilung bei einmaliger und fortgesetzter Zufuhr

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor rerum medicinalium
der Fachbereiche 5 - Vorklinische und Theoretische
Medizin und 6 - Klinische Medizin der
Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Christa Zenzen
aus Düsseldorf

- 1979 -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552206_0028

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med.F.H. Kemper)

PENTACHLORPHENOL

Untersuchungen zur Kinetik der Organverteilung bei einmaliger und fortgesetzter Zufuhr

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor rerum medicinalium
der Fachbereiche 5 - Vorklinische und Theoretische
Medizin und 6 - Klinische Medizin der
Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Christa Zenzen
aus Düsseldorf

- 1979 -

Dekan: Prof. Dr. med. D. Habeck

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F.H. Kemper

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Th. Eckert

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1979

Meinen Eltern

in

Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Allgemeiner Teil und Literaturübersicht	4
2.1.	Synthese von Pentachlorphenol	4
2.2.	Anwendungsbereiche von Pentachlorphenol	6
2.3.	Umweltkontamination	8
2.4.	Persistenz von Pentachlorphenol in der Umwelt	10
2.5.	Toxizität von Pentachlorphenol für Kaltblüter und Mikroorganismen	12
2.6.	Toxizität von Pentachlorphenol für Warmblüter	15
2.6.1.	Abhängigkeit der Toxizität vom Reinheitsgrad der Substanz	16
2.6.2.	Akute Toxizität	18
2.7.	Humanintoxikationen	20
2.8.	Wirkungsmechanismus von Pentachlorphenol	25
2.9.	Metabolismus von Pentachlorphenol	27
2.10.	Pharmakokinetik von Pentachlorphenol	28
3.	Spezieller Teil - Eigene Untersuchungen	32
3.1.	Untersuchungen zur Blut- und Gewebetoxizität von Pentachlorphenol	32
3.2.	Untersuchungen zur relativen Organverteilung und der Anflutungsphase bei subakuter Gabe von radioaktiv markiertem Pentachlorphenol an männlichen Ratten	36
3.2.1.	Darstellung der relativen Organverteilung	39
3.2.2.	Änderung der relativen Organverteilung	44
3.2.3.	Darstellung der Aktivitätsänderung in den Einzelorganen	50
3.3.	Untersuchungen zur relativen Organverteilung und der Eliminationsphase bei einmaliger Gabe von radioaktiv markiertem Pentachlorphenol an weiblichen Ratten	58
3.3.1.	Vergleich der relativen Organverteilung bei männlichen und weiblichen Ratten	59
3.3.2.	Änderung der relativen Organverteilung	62
3.3.3.	Darstellung der Aktivitätsänderung in den Einzelorganen	70
3.4.	Autoradiographische Untersuchungen	77

3.5.	Mathematische Auswertung der Meßergebnisse	88
3.5.1.	Mathematische Extrapolation der einmaligen Gabe - Superpositionsprinzip	90
3.5.2.	Graphische Ermittlung der Eliminations-Halbwertszeit	93
3.5.3.	Berechnungen zur Pharmakokinetik	98
3.6.	Diskussion	103
4.	Experimenteller Teil	107
4.1.	Untersuchungen zur Blut- und Gewebetoxizität	107
4.1.1.	Versuchsdurchführung	107
4.1.2.	Angaben zu den verwendeten Materialien	108
4.2.	Untersuchungen zur relativen Organverteilung und Kinetik von Pentachlorphenol	109
4.2.1.	Versuchsdurchführung bei mehrmaliger Applikation von Pentachlorphenol	109
4.2.2.	Versuchsdurchführung bei einmaliger Applikation von Pentachlorphenol	110
4.2.3.	Vorbereitung der Proben	110
4.2.4.	Messen der Proben	111
4.2.5.	Auswertung der Meßergebnisse	112
4.2.6.	Angaben zu den verwendeten Geräten und Chemikalien	113
4.3.	Autoradiographische Untersuchungen	114
4.3.1.	Vorbehandlung der Tiere	114
4.3.2.	Einbetten	114
4.3.3.	Anfertigen der Schnitte	115
4.3.4.	Belichten und Entwickeln der Filme	115
4.3.5.	Verwendete Geräte und Substanzen	115
5.	Zusammenfassung	117
6.	Literaturverzeichnis	120
7.	Lebenslauf	149
8.	Tabellarischer Anhang	I - XIX

1. Einleitung und Fragestellung

Mit dem Beginn des "technischen Zeitalters" vermehren sich auch bewußte oder unbewußte Eingriffe des Menschen in die natürlichen Ökosysteme, beispielsweise durch Verwendung neuer chemischer Substanzen in Industrie, Landwirtschaft, Haushalt. Die vielfältigen Kontaktmöglichkeiten mit diesen Chemikalien, etwa auf dem Wege über kontaminierte Luft, Boden, Wasser, Nahrung, Kosmetika, Kleidung, Stäube, Reinigungs- und Desinfektionsmittel, bedeuten ernsthafte Gefährdung für den Menschen.

So ist es zwingende Notwendigkeit, nicht nur die Umweltsituation in ihrem aktuellen Verhalten zu beobachten, sondern auch Stoffgruppen mit besonderer Bedeutung für die menschliche Gesundheit eingehend zu erforschen. Damit müssen Untersuchungsprogramme aufgestellt werden, die geeignet sind, eine "Umweltchemikalie" zu charakterisieren.

Zur Bewertung einer chemischen Substanz müssen Parameter herangezogen werden, die Aussagen über die Anwendungsbreite und -häufigkeit, die Persistenz, die Abbaurate und mögliche Abbauprodukte sowie die Wirkungsweise und Toxizität der Substanz im pflanzlichen und tierischen Organismus, besonders aber für den Menschen zulassen. Angaben über die Anwendungsbreite und die verwendeten Mengen sind meist mit Beginn der kommerziellen Herstellung zu erfahren, während die oft spärlichen toxikologischen Grunddaten erst durch akute oder chronische Vergiftungen aktualisiert werden und dann zu umfangreicheren Untersuchungen Veranlassung sind. Ein Beispiel hierfür sind bestimmte Pestizide, vor allem vom Typ der chlorierten Kohlenwasserstoffe, die oft lange nach der Einführung erst in ihrem chronischen Toxizitätsverhalten erkannt wurden und damit zu Verwendungsbeschränkungen führten.

Als besonders schwierig erweist sich bei der Beurteilung von diesen Umweltsubstanzen die Möglichkeit einer spezifischen Organkumulation, die nicht ohne weiteres aus der Symptomatik einer Intoxikation hergeleitet werden kann, aber die umwelttoxikologische Bewertung eines Stoffes in entscheidendem Maße beeinflußt. So hat beispielsweise bei dem Pestizid DDT lediglich die sehr langsame mikrobielle Abbaurate, die damit verbundene ubiquitäre Verteilung in Ökosystemen sowie die Anreicherung dieses Stoffes in lipoidhaltigen Umweltstrukturen - vor allem in Warmblüterfettgeweben - zu gesetzlichen Maßnahmen geführt (33). Chronisch toxische Spätfolgen der heute in Humanfettgewebe gefundenen "Norm"-Konzentrationen von DDT sind bis auf eine Enzyminduktion unspezifischer Hydroxylasen in der Leber bisher nicht bekannt (69).

In der Gruppe der Organochlorverbindungen kommt dem Pentachlorphenol (PCP) wegen der Größenordnung der produzierten und verbrauchten Mengen (Weltproduktion ca. 20 000 t jährlich (148)),dem breiten Anwendungsspektrum, sowie wegen seiner Eigenschaften als chlorierte organische Verbindung besondere Bedeutung als ökotoxikologisch relevantem Umweltschadstoff zu.

Auch hier war eine eingehende toxikologische Bewertung zu Beginn der kommerziellen Nutzung von PCP nicht erfolgt. Erst in neuerer Zeit - ausgelöst durch Vergiftungserscheinungen bei PCP-exponierten Personen - wurde von wissenschaftlicher Seite in Veröffentlichungen und Symposien (149) auf die Gefährlichkeit der Substanz hingewiesen, so daß heute in Deutschland ein Verbot von PCP in bestimmten Anwendungsbereichen in Erwägung gezogen wird (35).

Die Kenntnis einer möglichen spezifischen Organselektion einer Substanz ist nicht nur aus akut-toxischen Gründen wichtig und notwendig. Sollte es sich nämlich erweisen, daß in bestimmten Organen eine Substanzkumulation eintritt und/oder die biologische Halbwertszeit verlängert ist, so muß eine damit verbundene chronische Toxizität diskutiert werden, die Forderungen nach Maßnahmen zur Einschränkung des Verbrauchs eines solchen Schadstoffes nach sich zieht.

So war es Aufgabe dieser Arbeit, am Beispiel des Pentachlorphenols mit geeigneten Parametern eine toxikologisch-pharmakologische Bewertung dieser Substanz vorzunehmen, wobei insbesondere Feststellungen zum substanzkinetischen Verhalten und die Frage nach einer möglichen, organspezifischen Anreicherung im Vordergrund standen.

2. Allgemeiner Teil und Literaturübersicht

Wegen der besonderen umwelttoxikologischen Bedeutung von Pentachlorphenol scheint es sinnvoll, zunächst eine Übersicht über die umfangreiche PCP-Literatur zu geben.

Bis heute sind nur wenige Umweltchemikalien bekannt, die ein so breites Anwendungsspektrum aufweisen wie das PCP, das u.a. von den beiden U.S.-amerikanischen Herstellern Dow Chemical und Monsanto unter den Warenbezeichnungen Penta®, Santophen 20® (128), Dowcide 7®, Penchlorol®, P.C.P.®, Cuprinol®, Evrisan® (52) bzw. als Na-Salz unter den Markennamen Santobrite® und Dowcide G® (121) in den Handel gebracht wird. In der Bundesrepublik Deutschland wird PCP von Dynamit-Nobel als Rohstoff hergestellt und in Holzschutzmitteln verwendet. Das freie Phenol zeigt gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, besonders in Alkoholen und fetten Ölen (52), das Na-Salz weist erwartungsgemäß eine bessere Wasserlöslichkeit auf. Trotz der Unterschiede im physikalischen und chemischen Verhalten zeigen PCP und Na-PCP die gleichen biologischen Wirkungen, so daß in der Literaturübersicht nicht zwischen beiden Stoffen differenziert wird.

2.1. Synthese von Pentachlorphenol

Obwohl PCP als chemische Verbindung bereits seit langem bekannt war, lief die Produktion in kommerziellem Ausmaß erst seit etwa 1936 an (39). Dargestellt wurde PCP erstmalig 1841 von ERDMANN (67), der Chlor auf Chlorisatin einwirken ließ. Dem Enstehungsprodukt gab er den Namen "gechlortes Chlorindopten", erkannte jedoch den phenolischen Charakter dieser Verbindung nicht. 1843 wiederholte LAURENT (114) diese Synthese und schloß auf die Summenformel $C_{12}Cl_{10}O + H_2O$. *Er gab der Verbindung die Bezeichnung Phenylhydrat oder Chlorophenussäure. 1872 synthetisierten MERZ und WEITH (129) das PCP erstmalig durch direkte Chlorierung von Phenol unter Zuhilfenahme eines Katalysators. Auch heute noch werden 90 - 95 % der Weltproduktion auf diesem Wege hergestellt, die übrigen 5 - 10 % durch Hydrolyse von Hexachlorbenzol unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur (191).*

	Chlordibenzo-p-dioxine				
	Tetra- ppm	Hexa- ppm	Hepta- ppm	Octa- ppm	Literatur
techn.	-	9 - 19		1980	Johnson et al., 1973 (97)
techn.	-	27		575 - 1980	Blaser et al., 1976 (24)
techn. (Na)	0,05 - 0,12	<0,03 - 3,4	0,3 - 38	1,5 - 110	Buser et al., 1976 (37, 38)
techn.	<0,02 - 0,05	3,1 - 9,5	27 - 240	90 - 370	Buser et al., 1976 (38)
techn. (Na)	-	0,03 - 38	0,5 - 39	3,8 - 15	Firestone et al., 1972 (68)
techn.	<0,1	8	520	1380	Goldstein et al., 1977 (76)
techn.	<0,05	4	125	2500	Schwetz et al., 1974 (158)
rein		N.D.		14	Blaser et al., 1976 (24)
rein	<0,01	<0,03 - 0,15	0,6 - 1,1	2,8 - 8	Buser et al., 1976 (38)
rein (Na)	0,06 - 0,25	<0,03 - 0,4	0,3 - 4,2	1,2 - 11	Buser et al., 1976 (38)
rein	<0,01	0,25		1,6	Eckard, 1974 (60)
rein	<0,1	< 0,1	≤0,1	≤0,1	Goldstein et al., 1977 (76)
rein	<0,05	< 0,5	<0,5	<1,0	Schwetz et al., 1974 (158)

Tab. 1: Zusammensetzung von technischem und reinem Pentachlorphenol (Literaturübersicht)

	Chlorphenole				Chlordibenzofurane				
	Penta- %	Tetra- %	Tri- %	höhere %	Tetra- ppm	Hexa- ppm	Hepta- ppm	Octa- ppm	Lit.
techn.	85 - 90	4 - 8	< 0,1	2 - 6					(97)
techn.(Na)					< 0,02	0,7 - 11,0	1,3 - 47	2,1 - 26	(37, 38)
techn.					< 0,02 - 0,07	9,1 - 39	60 - 320	55 - 300	(38)
techn.	84,6	3			≤ 4	90	400	260	(76)
techn.	88,4	4,4	< 0,1			30	80	80	(158)
rein					< 0,02 - 0,45	<0,03- 0,3	<0,1 - 1,7	<0,1 - 1,3	(38)
rein (Na)					≤ 0,02	0,1 - 4,1	1,0 - 13	2,1 - 8,6	(38)
rein	>99	<0,1 (ppm)			< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	(76)
rein	98	0,27	0,05			< 0,5	< 0,5	< 0,5	(158)

Tab. 1: Fortsetzung

Technisches PCP enthält bis zu 13 % Beimischungen anderer Chlorphenole (145, 148), besonders das als Nebenprodukt entstehende Isomerengemisch des Tetrachlorphenols. Als weitere Verunreinigungen sind die polychlorierten Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane zu erwähnen, die je nach Reinheitsgrad in verschiedenem Umfang im Roh-PCP dank aufwendiger Anreicherungs- und empfindlicher Analysenmethoden noch im ppb-Bereich (130) nachweisbar sind. In Tabelle 1 sind die Literaturangaben über Verunreinigungen von PCP mit polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzofuranen zusammengestellt.

2.2. Anwendungsbereiche von Pentachlorphenol

Schon 1906 haben BECHOLD und EHRLICH (15) an Diphtheriebazillen die antibakterielle Wirkung von PCP erprobt und eine 50mal höhere Wirksamkeit als mit dem nicht substituierten Phenol erzielt. Die Autoren kamen allerdings zu dem berechtigten Schluß, daß PCP wegen seiner hohen Toxizität als "inneres Desinfiziens" völlig ungeeignet sei. Bis heute ist so auch die Anwendung auf nicht-medizinische Bereiche beschränkt geblieben und erstreckt sich vor allem auf das Gebiet der protektiven Chemie und Technologie. PCP findet Verwendung als Insektizid, Herbizid, Fungizid, Algizid, Bakterizid, Molluskizid, als Desikkant und Defoliant. Diese unterschiedlichen pestiziden Wirkungen werden von Industrie und Landwirtschaft für die verschiedenartigsten Anwendungen ausgenutzt: als Fungizid und Algizid zum Schutz gegen Pilz- und Algenablagerung, besonders in den großtechnisch genutzten Kühlsystemen; als bakterizides und fungizides Konservierungsmittel in Leimzubereitungen, die als tierische Produkte (Proteine) eine besonders hohe Anfälligkeit für den Angriff von Mikroorganismen aufweisen (39); außerdem als Konservierungszusatz zu Stärke, Gummi, Gummilatex, Leder, Papiermaische, Textilien (39), zu Ölen und Farben (52), sogar verbotenerweise zu Soyasauce (136). Neuerdings verwendet man PCP als Bakterizid in Hilfsflüssigkeiten bei Ölbohrungen (151). Auch als Hilfsstoff in Teppichreinigungsschaum (131) und als Imprägnierungsmittel für Baumwollstoffe (91) kam PCP zur Anwendung. Nicht mehr prophylaktisch, sondern direkt schädlingsbekämpfend findet das PCP in der Landwirtschaft Verwendung, besonders als Insektizid und Herbizid in Ananaskulturen (78) und Zuckerrohrfeldern (87). In Reisfeldern wird es als Algizid (132) eingesetzt.

Besondere Bedeutung hat PCP in der Bekämpfung einiger humanpathogener Helminthen. Als Herbizid wird PCP gegen Salvinia eingesetzt - der Wirtspflanze der Mansonia-Mücken, die die Malayenfiliare auf den Menschen übertragen (Elephantiasis der unteren Extremitäten) (45). Weiterhin ist PCP als Molluskizid wichtig, da hier die Möglichkeit gegeben ist, den Zwischenwirt der Bilharziose (Biomphalaria tenagophila (172), Australorbus glabratus (17)) wirksam zu bekämpfen. HUNTER et al. (92) sehen in der Anwendung von PCP in Reisfeldern das Mittel der Wahl, da neben der Vertilgung des Schistosomiasis-Zwischenwirts (Oncomelania nosophora) auch die herbizide Wirkung der Substanz ausgenutzt werden kann.

Nicht schädlingsbekämpfend, sondern unter dem Aspekt der Arbeitsvereinfachung, ist die Verwendung von PCP als Desikkant (53, 126) und Defoliant (20, 85) vor der Baumwollernte zu sehen. An den entlaubten Pflanzen wird dadurch das Auffinden und Pflücken der Früchte wesentlich erleichtert und der Einsatz von Baumwollerntemaschinen überhaupt erst möglich.

Eine sehr große Bedeutung hat PCP in der industriellen Verwendung als Holzschutzmittel (20, 39, 52, 136, 173), wo seine hervorragende Wirksamkeit mehrfach untersucht und bestätigt wurde (1, 108, 139). PCP verhindert nicht nur den Befall von Holz und Holzprodukten durch Termiten, Würmer und Käfer, sondern bietet darüberhinaus auch Schutz vor dem Angriff durch Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Algen). Die unbehandelten Hölzer werden in eine meist 5 %ige öligo PCP-Lösung getaucht und für einige Sekunden unter die Flüssigkeitsoberfläche gedrückt, um ein vollständiges Durchtränken der Stämme zu erzielen. Die so konservierten Hölzer stellen nicht nur für die im Tauchprozeß beschäftigten Arbeiter eine erhebliche gesundheitliche Gefährdung dar; auch in den holzverarbeitenden Betrieben wie Sägewerken etc. bleibt das PCP toxikologisch bedeutsam, da es vor allem aus organischen Lösungen gut cutan resorbiert wird, weiterhin als Staub inhaliert werden und so in den Organismus gelangen kann. Neben den in der PCP-herstellenden Industrie Tätigen sind im besonderen Maße die Anwender PCP-haltiger Pestizide gefährdet. Nichtbeachtung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen bzw. unsachgemäßer Umgang mit der Substanz beim Ansetzen oder Versprühen der Lösung können leicht zu Intoxikationen führen. Eine weitere Gefährdung geht von Holz aus, das bereits imprägniert, oder

mit einem Holzschutzmittel nachbehandelt, zur Innenvertäfelung von Wohnräumen Verwendung findet. Das so konservierte Material kann durch die kontinuierliche Abgabe von PCP - wegen des geringen Dampfdrucks - zu einer ständigen Kontaminationsquelle werden. In entsprechenden Experimenten wurden Konzentrationsspitzen von 160 µg/m³ Luft nachgewiesen (73). In der Bundesrepublik Deutschland sind PCP-haltige Holzschutzmittel unter den Warenzeichen: Aidol Paste®, Schwammschutz®, Basilit BS®, Basilit PN®, Corbal M®, Hydrasil K 63®, Impralit®, MS-Paste®, Kulbasal M®, Osmol M®, Wolmanit M®, Xylamon-KM®, Xyladekor®, Fungol®, Sadolin® (27) im Handel.

2.3. Umweltkontamination

Im Hinblick auf die großen Produktionsmengen erscheint interessant, wie sich die Umweltkontamination mit PCP darstellt. So war bereits 1972 PCP auf der Südsee-Insel Hawaii ebenso ubiquitär verbreitet wie das DDT und seine Metabolite (103). BEVENUE et al. (22) konnten im Regenwasser von Hawaii bis zu 0,284 ng PCP/l nachweisen, die größte Menge eines einzelnen Pestizids überhaupt. BUHLER et al. (32) fanden in einem für die Trinkwassergewinnung benutzten Gewässer Nordamerikas 0,1 - 0,7 ng PCP/l, von denen nur etwa 60 % bei der biologischen Aufbereitung entfernt wurden. In dem Wasser eines kanadischen Sees konnten im Mittel 0,177 ppm nachgewiesen werden (44). Dagegen deuten die in einem nordamerikanischen Flußwasser gefundenen 12 ppm auf eine direkte Kontaminationsquelle hin (70). Aus diesen Befunden wird erklärlich, daß ZITKO et al. 1974 (196) in verschiedenen - in einem sonst als relativ sauber bezeichneten Gewässer Nordamerikas lebenden - Fischspezies Werte bis zu 10 ppb nachweisen konnten.

Obwohl beispielsweise 1 - 36 Monate nach Sprühanwendung von PCP als Herbizid in einer Ananaskultur keine Rückstände in den Früchten nachweisbar waren (194), scheint es doch unvermeidlich, daß PCP-Rückstände in die Nahrungskette gelangen. DUGGAN und WEATHERWAX (58) untersuchten die Pestizidgehalte in 11 verschiedenen Lebensmitteln über einen Zeitraum von 2 Jahren (1964 - 1966) in 25 amerikanischen Städten. Im 2. Jahr der Studie wurden auffallend große Mengen PCP gefunden,

auch in solchen Lebensmitteln, in denen im 1. Jahr kein PCP nachweisbar war. Die hieraus berechnete durchschnittliche Aufnahme von PCP mit der Nahrung beträgt 5 µg/Mensch und Tag, ein Wert, der mehr als 8fach über der von VROCHINSKY (180) geforderten, maximal zulässigen Menge in Lebensmitteln von 0,6 µg/Mensch und Tag liegt. Eine ähnliche Studie führten JOHNSON und MANSKE (96) in der Zeit von August 1972 bis Juli 1973 durch. Sie untersuchten in 30 amerikanischen Städten Nahrungsmittel - die sie nach der Art der Produkte in 12 Gruppen einteilten - auf Pestizid- und Schwermetallrückstände. Die Autoren konnten in 3 dieser Gruppen (Milchprodukte, Gemüse und Zuckerprodukte) PCP-Verunreinigungen bis zu 0,02 ppm nachweisen.

Sehr viel höher liegen dagegen die Konzentrationen bei Gegenständen, die direkt mit PCP-haltigen Konservierungsmitteln behandelt wurden. So konnten SAKORNBUT et al. (155) nachweisen, daß ca. 6 cm unter einer behandelten Holzoberfläche noch 0,022 % PCP vorhanden waren. Bis zu 40 µg PCP/g enthielten Holzspäne, die als Einstreu in Hühnerställen verwendet wurden (50), frisch gesägte Späne sogar bis zu 83 µg/g (141). LEVIN und NILSSON (117) ermittelten in Sägespänen aus einem schwedischen Sägewerk PCP-Konzentrationen von 30 - 400 ppm. Die Werte für 2,3,4,6-Tetrachlorphenol lagen demgegenüber sogar bei 100 - 800 ppm.

MUNRO et al. (134) beschreiben tödliche PCP-Vergiftungen an 11 Katzen, die eine mit PCP-behandelte Holzspäne-Einstreu (600 ppm PCP) im Gehege hatten.

VON LANGEVELD (111) untersuchte den PCP-Gehalt in Spielzeugfarben und fand u.a. in 7 von 20 überprüften Fingerfarben 0,011 % und mehr. Als Höchstwert wurden 0,27 % gemessen, eine Menge, die sicherlich eine ernstzunehmende gesundheitliche Gefährdung für das spielende Kind darstellt.

Trotz Beachtung aller Sicherheitsmaßnahmen und sachgemäßer Handhabung sind Personen, die in direkten Kontakt mit einem Schadstoff kommen, ständig der Gefahr einer chronischen oder akuten Vergiftung ausgesetzt. In einer Studie von BEVENUE et al. (20) wurden die Urinwerte von 117 beruflich PCP-exponier-

ten Arbeitern mit denen von 130 Personen verglichen, die keinen direkten Kontakt zum PCP hatten. Bei dem exponierten Kollektiv wurden Werte von 3 - 35700 ppb mit einem Mittelwert von 1802 ppb nachgewiesen, während der Mittelwert in der Vergleichsgruppe bei 40 ppb lag.

Dieser relativ hohe "Norm"-Wert kann möglicherweise auch darauf zurückgeführt werden, daß PCP als Metabolit des ebenfalls ubiquitären Hexachlorbenzols (HCB) (118, 154, 156) und eventuell auch des Lindans (62, 63) im Organismus gebildet wird. Die gleiche Ursache für die relativ hohen PCP-Konzentrationen in der Umwelt zieht auch DETRICK (55) in Erwägung, diskutiert aber darüberhinaus auch die Möglichkeit einer eventuell vorhandenen natürlichen Produktion von PCP durch Pilze oder Mikroorganismen. Die Urinwerte bei beruflich Exponierten in Hawaii liegen nach KLEMMER (103) zwischen 1 - 10 ppm, während sie bei der Durchschnittsbevölkerung eine Höhe von 1,8 bis 43 ppb einnehmen (21). Auch die PCP-Mengen im Serum von exponierten Arbeitern liegen mit 6,59 ppm signifikant über denen im Serum der übrigen Bevölkerung, wobei noch zwischen der städtischen - mit 0,19 ppm - und der ländlichen Bevölkerung - mit 0,28 ppm - unterschieden werden kann (103). BEVENUE et al. (19) fanden im Vollblut von belasteten Arbeitern Werte von 0,3 - 6 ppm, im Plasma 1 - 9,1 ppm.

2.4. Persistenz von Pentachlorphenol in der Umwelt

Die allgemeine Gefährdung durch eine Umweltchemikalie hängt vor allem auch von ihrer Persistenz ab, die in der ökotoxikologischen Bewertung eine erhebliche Rolle spielen muß. Als Beurteilungskriterien können die Thermostabilität sowie photochemischer oder mikrobieller Abbau herangezogen werden.

PCP unterliegt einer photochemischen Zersetzung, deren Ausmaß jedoch von vielen Faktoren abhängig zu sein scheint. In-vitro-Versuche mit wäßrigen Na-PCP-Lösungen (79, 166) lassen den Schluß zu, daß die photochemische Degradation sehr rasch abläuft. Schutz vor direkter Sonneneinstrahlung (133) und

Abwesenheit von Wasser oder sonstigen Lösungsmitteln verlangsamt oder verhindert den Abbau von PCP.

Die Angaben über die Abbaurate im Boden sind sehr unterschiedlich. So berichtet WARREN (183), daß die herbizide Aktivität 2 - 8 Wochen nach Applikation des PCP verschwindet. GOTO et al. (79) geben eine Halbwertszeit von 7 Tagen im Boden an, während HARVEY und CRAFTS (83) feststellten, daß selbst über einen Zeitraum von 12 Monaten PCP in feuchten und warmen Böden persistierte. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Angaben liegt möglicherweise in der verschiedenen adsorptiven Aktivität der Böden. Darauf deuten auch die Ergebnisse von HILTON und YUEN (88) hin, die fanden, daß PCP als Bewässerungszusatz nur auf Böden mit geringer adsorptiver Kraft herbizide Wirkung zeigt. DOBROVOLNY und HASKINS (57) testeten verschiedene Bodentypen auf ihr Adsorptionsvermögen für PCP und stellten fest, daß die Bindungskraft in Boden- und Schlammsorten mit einem hohen Gehalt an anorganischen Substanzen am größten ist. ENIGK und DÜWEL (64) untersuchten 1960 die Bindung von Na-PCP an Flußschlamm. Bereits 9 Tage nach Applikation der Substanz zu schlammhaltigem Wasser konten in dem Überstand nur noch 20 % PCP nachgewiesen werden, während in reinem Flußwasser noch 54 % und in destilliertem Wasser 72 % nachweisbar waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen STRUFE und GÖNNERT (169), die nach 20 Stunden eine 65%ige Adsorption von Na-PCP aus dem überstehenden Wasser feststellten. Unter dem gleichen Aspekt sind die Untersuchungen von PIERCE et al. (143) zu sehen, die eine erhebliche Persistenz von PCP in Frischwasser-Ökosystemen nachwiesen. Der photolytische Abbau des PCP wird hier möglicherweise durch die Bindung an natürlich vorkommende organische Matrices wie Sedimente und Schlammpartikel verhindert. Die aus diesen Bindungen kontinuierlich freigegebenen Mengen stellen eine ständige Kontaminationsquelle für das Gewässer dar, mit allen sich daraus ergebenden Konsequenzen für die aquatische Flora und Fauna.

Der mikrobielle Abbau von PCP wurde von einigen Autoren in vitro untersucht. Das vorwiegend gramnegative Bakterium KC-3 war in der Lage, innerhalb von 84 Stunden 80 % der vorgegebenen PCP-Menge abzubauen, wobei als Hauptmetabolit CO_2 entstand (46).

CSERJESI und JOHNSON (47) konnten die biologische Degradation von PCP durch den Pilz Trichoderma virgatum beobachten, der innerhalb von 8 Tagen die ursprüngliche PCP-Konzentration auf das Nullniveau senken konnte. Als Hauptmetabolit entstand zu 10 - 20 % das Pentachloranisol, für das eine wesentlich geringere fungizide und fischtoxische Aktivität als für PCP nachgewiesen wurde. Auch bei der Metabolisierung von PCP durch Aspergillus sydowi, Scopulariopsis brevicaulis und Penicillium crustosum entstand Pentachloranisol, wobei innerhalb von 29 Tagen eine 50%ige Umwandlung beobachtet wurde (49, 50). Ein interessanter Weg zur Bindung von PCP wird von SEIDEL (161) beschrieben. Ihr gelang es mit Hilfe von aerenchymreichen Pflanzen vom "Binsen-Charakter", aus einem fließenden Gewässer pro Tag und m² bepflanzter Fläche 960 mg PCP zu entfernen. Die Versuche dauerten 2 Jahre, die Pflanzen blieben gesund und wüchsig. Der Mechanismus dieses Vorgangs ist noch nicht geklärt.

Während CARSHWELL et al. 1938 (39) noch vermuteten, daß PCP selbst bei erhöhter Temperatureinwirkung über einen ausgedehnten Zeitraum keiner Zersetzung unterliegt, konnten LANGER et al. (110) nach längerem Erhitzen des Feststoffes über 200° C im Rückstand Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD) identifizieren. Anders verläuft der Prozeß beim Erhitzen von Na-PCP auf über 300° C. Nach der exotherm ablaufenden Reaktion liegt nach dem Abkühlen als einziges Reaktionsprodukt kristallines OCDD vor. Direktes Verbrennen von Holz und Papier, die mit PCP imprägniert worden waren, zeigte in den Verbrennungsprodukten keine erhöhte OCDD-Menge, war Papier dagegen mit Na-PCP behandelt, stieg die OCDD-Konzentration nach dem Verbrennungsprozeß leicht an (166).

2.5. Toxizität von PCP für Kaltblüter und Mikroorganismen

Bereits mit Beginn der kommerziellen Nutzung von PCP waren die Eigenschaften dieser Substanz Gegenstand der Forschung. Hierbei wurde in Labor- und Feldversuchen auch die Toxizität von PCP in Abhängigkeit von den Tier- und Pflanzenspezies, von deren Geschlecht und Alter, von der Applikations-

art, dem Lösungsmittel, der Reinheit der Substanz sowie für Wassertiere von der Temperatur und dem pH-Wert der umgebenden Flüssigkeit getestet.

Die bei der Nutzanwendung von PCP - vor allem als Molluskizid in Reisfeldern - beobachteten Auswirkungen auf alle dort angesiedelten Lebensformen gaben Anlaß zu umfangreichen Untersuchungen. VAUGHN et al. (176) stellten fest, daß 3 der beobachteten Fischspezies erst bei einer PCP-Konzentration von 15 ppm starben, während andere schon die molluskiziden (80) und noch geringeren (64) Dosierungen nicht überlebten. Auch für Froschlarven und ausgewachsene Frösche war diese Konzentration tödlich, nicht jedoch für Froschlaich (64). VERMEER et al. (177) konnten beobachten, daß Gabelweihen durch den Verzehr von PCP-kontaminierten Schnecken getötet wurden. Die PCP-Konzentration muß in den Schnecken um ein Vielfaches über der des umgebenden Wassers gelegen haben; denn in den daraufhin untersuchten Vögeln (n = 17) konnten hohe PCP-Rückstände (Gehirn 11,25 ppm, Leber 45,56 ppm bezogen auf das Frischgewicht) nachgewiesen werden.

KOBAYASHI et al. (106) gelangten zu einem ähnlichen Resultat. Sie fanden nach 5stündiger Exposition von Goldfischen (Carassius auratus) in PCP-haltigem Wasser (0,1 ppm PCP) in der Galle der Fische 4,46 µmol PCP/g, entsprechend einer Konzentrierung um den Faktor 12000 nach 48 Stunden. GLICKMAN et al. (75) ermittelten im Fett von Regenbogenforellen eine 400fache Konzentrierung der im umgebenden Wasser vorhandenen Menge.

SHIFF und GARNETT (162) studierten den Einfluß von PCP auf die Mikroflora und -fauna eines Teiches. Sie konnten feststellen, daß bei einer künstlich erzeugten Wasserkonzentration von 5 ppm PCP die Population innerhalb von 24 Stunden von 30000 auf 80 Individuen/l reduziert wurde. Sie regenerierte sich innerhalb von ca. 3 Wochen, zeigte aber eine andere Zusammensetzung als vor Beginn des Versuchs. Der Erholungszeitraum für die verschiedenen Mikroorganismen ist offensichtlich unterschiedlich lang. Zu demselben Ergebnis kamen TAGATZ et al. (170), die schon bei 622 ppb Wasserkonzentration eine Veränderung der ökologischen Zusammensetzung feststellten. Eine ausführliche Untersuchung über die unterschiedliche Sensibilität einiger Hydrobionten in

verschiedenen Perioden ihres Lebenszyklus gegenüber PCP und anderen Wasserverunreinigungen wurde von STROGANOW (168) durchgeführt. Auch er kommt zu dem Schluß, daß es bei jedem Konzentrationsniveau eines toxischen Stoffes - gleich welcher Höhe - zu einer Verschiebung des Speziesverhältnisses in einer Biozönose kommt. Diese Veränderung wird dadurch verstärkt, daß zwangsläufig die Nahrungsketten unter den Arten modifiziert werden.

ISHIZAWA et al. (93) konnten noch zwischen PCP-empfindlichen, -resistenten und -abbauenden Mikroorganismen differenzieren. Sie fanden in bewässerten Reisfeldern eine größere Anzahl resistenter Organismen als in trockenen Gemüsekulturen. Als Ergebnis einer Dreijahresstudie stellte WATANABE (184) fest, daß sich innerhalb von 6 Wochen nach Applikation von PCP die Anzahl der abbauenden Mikroorganismen auf das Dreifache erhöhte, und innerhalb von 3 Jahren den Wert von 10^5/g Erde gegenüber 10^2/g (Kontrolle) erreicht hatte. Die PCP-toleranten Bakterien verzeichneten innerhalb von 14 Tagen nach Applikation einen schnellen Zuwachs, der nach Ablauf dieser Frist in eine ebenso rasche Abnahme überging, bis die vorherige Bakterienzahl wieder erreicht war.

HARADA (82) konstatierte bei der Schnecke Lymnaea ollula, dem Zwischenwirt verschiedener Fasciola-Spezies (Leberegel), in ihren verschiedenen Lebensperioden eine unterschiedlich hohe Sensibilität gegenüber PCP: die ausgewachsene Schnecke zeigt größere Empfindlichkeit als die jugendliche und diese wiederum größere als das Ei. CHAPMAN (42) gelangte bei Forellen zu einem ähnlichen Ergebnis, jedoch zeigten hier die Jungtiere geringere Empfindlichkeit als Embryos und geschlechtsreife Tiere.

Der Einfluß der Temperatur spielt für die toxische Effizienz von PCP eine große Rolle. ASANO et al. (10) ermittelten aus ihren Versuchsergebnissen für Karpfen eine Verdoppelung der Toxizität bei einer Temperaturerhöhung um 10° C.

Zu derselben Feststellung gelangten VAN DIJK et al. (56) bei Krustentieren und ihren Larven, beobachteten jedoch gleichzeitig eine Verringerung der Toxizität durch Verringerung des Seewasseranteils von 70 auf 30 % im Versuchsbecken. GOODNIGHT (77) fand bei Fischen eine pH-Abhängigkeit der PCP-Toxizität, die bei pH 7,6 niedriger war als bei pH $\leq$6,6.

2.6. Toxizität von Pentachlorphenol für Warmblüter

KEHOE et al. (100) veröffentlichten 1939 die bei Hunden, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen beobachteten Symptome nach akuter und chronischer Applikation von PCP. In dieser und besonders in der Folgearbeit (51) weisen die Autoren auf den Einfluß des verwendeten Lösungsmittels auf die Toxizität hin und ermittelten die minimale letale Dosis (MLD) für die einmalige cutane Applikation an Kaninchen in 12 verschiedenen Solventien. Die größte toxische Wirksamkeit zeigte eine 1,8%ige Lösung in Kiefernöl (MLD 40 - 50 mg PCP/kg), die geringste eine 11%ige Lösung in Olivenöl, die in einer Dosis von 450 mg PCP/kg keine akuten Krankheitssymptomatiken auslöste.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Sensibilität gegenüber dieser Substanz wurden von 3 Autoren beschrieben: GAINES (72) fand, daß männliche Ratten bei oraler Applikation von technischem PCP empfindlicher waren als weibliche; SCHWETZ et al. (158) veröffentlichten Untersuchungsergebnisse der Dow Chemical Co., die für weibliche Ratten - ohne Angabe des Applikationsweges - eine LD_{50} von 135 mg technisches PCP/kg, für männliche jedoch eine LD_{50} von 205 mg/kg angaben. BRAUN et al. (28) fanden für die reine Substanz bei weiblichen Ratten nach oraler Gabe eine geringfügig niedrigere LD_{50} als für die männlichen Tiere.

2.6.1. Abhängigkeit der Toxizität vom Reinheitsgrad der Substanz

Ein Zusammenhang zwischen Reinheitsgrad und Toxizität von PCP ist vielfach diskutiert worden. Da jedoch in den meisten Publikationen entweder keine Angaben gemacht werden oder jeweils andere Bemessungskriterien zugrunde gelegt wurden, können die Ergebnisse nicht direkt miteinander verglichen werden. STOHLMANN (167) ermittelte für das analysenreine PCP eine etwas geringere Toxizität als für Santobrite® (79 % Na-PCP + 11 % andere Chlorphenole + 10 % inerte Bestandteile). Unter dem Aspekt der histologischen Veränderung verglichen KIMBROUGH und LINDER (101) in einem dreimonatigen Futterversuch kommerziell hergestellte und die reine Substanz. Alle Versuchsgruppen zeigten eine Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums (EPR) und vergrößerte Hepatozyten; die mit technischem PCP gefütterten Tiere zeigten zusätzlich histologische Gewebsveränderungen wie zelluläre Nekrosen und interstitielle Fibrosen. 1957 entwickelten KIMMIG und SCHULZ (102) den Kaninchenohrtest, der eine Aussage über die Chlorakne-auslösende Wirkung einer Substanz erlaubt. Die Autoren stellten fest, daß reines Trichlorphenol und PCP nicht in der Lage waren, Hyperkeratosen, follikuläre Schwellungen sowie kleine Zysten am Kaninchenohr hervorzurufen, wohl aber technisches Trichlorphenol. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß die in der Literatur beschriebenen Fälle von Chlorakne nach dem Umgang mit PCP nicht der Substanz selbst, sondern toxischen Nebenprodukten zur Last gelegt werden müssen.

Davon ausgehend, daß kein anderes chloriertes Phenol eine ähnlich hohe oder gar höhere Toxizität als PCP aufweist (52, 104), muß man annehmen, daß für die toxische Wirksamkeit andere, im technischen Produkt enthaltene Kontaminantien verantwortlich zu machen sind. Wie bereits erwähnt, sind als toxische Verunreinigungen vor allem polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane zu nennen (s. Tab. 1). JOHNSON et al. (97) und SCHWETZ et al. (159) untersuchten die Toxizität der Reinsubstanzen Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD) und Hexachlordibenzo-p-dioxin (HCDD) an Ratten. Tägliche Dosen von 100 µg HCDD/kg erwiesen sich als teratogen, Dosen von 10 und 1 µg/kg und Tag erzeugten nur subcutane Oedeme. OCDD als Reinsubstanz zeigte keine teratogene Wirkung, keine subcutanen Oedeme und keinen positiven "chick edema bioassay" (letales Perikardoedem bei Hühnerembryonen). Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß OCDD in den normalerweise vorhandenen Mengen keine signifikante Gefahr darzustellen scheint,

zumal es selbst bei Applikation von 1 g/kg (Ratte) und 4 g/kg (Maus) ohne Effekt vertragen wurde.

In einer Verteilungs- und Ausscheidungsstudie von WILLIAMS et al. (192) konnte OCDD lediglich in der Leber sowie in geringen Mengen in Fett und Galle von Ratten nachgewiesen werden. In allen anderen untersuchten Organen (Herz, Lunge, Niere, Milz, Muskel, Hoden) wurde kein OCDD gefunden. Die Ausscheidung erfolgte nicht renal, sondern nur über die Faeces. Der einzige pathologische Befund bestand in Kongestionen in der Leber ohne wahrnehmbare toxische Auswirkungen.

HIGGINBOTHAM et al. (86) prüften die Toxizität der Pyrolyseprodukte unter anderem von analysenreinem PCP und technischem Tetrachlorphenol am Modell des "chick edema bioassay". Die Verbrennungsprodukte von analysenreinem PCP verursachten in einer Dosis von 5 µg/Ei eine Mortalität der Embryonen von 27 %, die des technischen Tetrachlorphenols waren in einer Dosis von 1 µg/Ei zu 100 % tödlich. JOHNSON et al. (97) verwendeten neben dem "chick edema bioassay" und dem Kaninchenohrtest zum Vergleich der beiden Qualitätsgruppen von PCP noch die Parameter der haematologischen, klinisch-chemischen und histopathologischen Veränderungen, sowie die Leber- und Nierengewichtszunahme. Kommerzielles PCP verursachte einen positiven "chick edema bioassay", erzeugte Chlorakne am Kaninchenohr und bewirkte im Futterversuch über 90 Tage Senkung der Erythrozyten und des Haemoglobins (30 mg PCP/kg und Tag), Erhöhung der Serum-ATPase (3 mg PCP/kg und Tag) und hepatozelluläre Nekrosen (30 mg PCP/kg und Tag). Eine Leber- und Nierengewichtszunahme ließ sich sowohl nach Applikation von reinem als auch von technischem PCP feststellen. SCHWETZ et al. (158) untersuchten die Auswirkungen der technischen und reinen Substanz auf die embryonale und foetale Entwicklung bei Ratten unter dem Gesichtspunkt des Körperwachstums, des Gewichts und des Geschlechtsverhältnisses sowie der histopathologischen Veränderungen und des teratogenen Effektes. In keinem Fall zeigte das kommerzielle PCP jedoch mehr embryotoxische und -letale Wirkungen als die reine Substanz. Teratogenität konnte für beide Reinheitsgrade nicht nachgewiesen werden.

Hier sei eingefügt, daß nach Untersuchungen von LARSEN et al. (112) mit radioaktiv markiertem PCP die Substanz nur in geringem Ausmaß in der Lage war, die Plazentarschranke zu überwinden. Die in geringem Umfang beobachteten Mißbildungen schreiben die Autoren der allgemeinen Toxizität von PCP für das Muttertier zu. Auch karzinogene Wirkungen konnten durch

einen Futterversuch über einen Zeitraum von 24 Monaten (bis zu 30 mg/kg und Tag) für die technische Substanz ausgeschlossen werden (160).

GOLDSTEIN et al. (76) zogen als Bewertungskriterien den Einfluß des technischen und reinen Produktes auf die Leberenzyme heran. Selbst bei einer Futterkonzentration von 20 ppm zeigte technisches PCP größere Auswirkungen auf die Leber von weiblichen Ratten als reines PCP in einer 25fach höheren Dosis. Außerdem zeigte technisches PCP, im Gegensatz zu reinem, porphyrinogene Aktivität - ebenso wie Hexachlorbenzol, polychlorierte Biphenyle und geringe Dosen von TCDD. Die Autoren kamen zu der Schlußfolgerung, daß möglicherweise viele bisher dem PCP zugesprochene biologische Effekte in Wirklichkeit auf die Anwesenheit hochaktiver, jedoch nicht definierter Kontaminationen zurückzuführen sind.

2.6.2. Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von PCP sind Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen. Berücksichtigt man die Vielzahl der Kriterien, die Einfluß auf die toxische Wirksamkeit der Substanz für eine Tierspezies haben, so werden die Unterschiede der in Tabelle 2 zusammengefaßten - von verschiedenen Autoren bestimmten - LD_{50}-Werte verständlich.

Auch in dieser Aufstellung wird die Abhängigkeit der Toxizität von der Art des Lösungsmittels, von der Qualität (Reinheit) der Substanz und vom Applikationsweg deutlich. Die größte Toxizität scheint PCP bei Eintritt über den Respirationstrakt zu besitzen, gefolgt von subcutaner und intraperitonealer Applikation. Auch die lokalen pathologischen Veränderungen sind abhängig von der Eintrittspforte. So sind nach cutaner Gabe starke Hautoedeme (51, 124) und zeitweiliger Haarverlust (51) beobachtet worden, nach intraperitonealer Gabe Entwicklung einer Peritonitis und nach subcutaner und intramuskulärer Applikation schwere nekrotische und ulzerative

o r a l			
Spezies	Substanz	(mg/kg)	Lit.
Ratte	PCP - 0,5 % in Stanolex	27,3	(51)
	PCP - 1 % in Olivenöl	77,9	(51)
	PCP	80 - 200	(61)
	PCP - techn., in Olivenöl	♂ 146 ♀ 175	(72)
	PCP - p.a.	♂ 160 ♀ 150	(28)
	PCP	180	(128)
	PCP	184	(54)
	PCP - p.a.	280	(98)
	PCP	90	(71)
	Na-PCP - techn., 1 % in Wasser	100	(167)
	Na-PCP - 2 % in Wasser	130	(71)
	Na-PCP	210,6	(51)
Maus	PCP	130	(54)
	Na-PCP	260	(71)
Meer-schwein-chen	PCP	100 - 120	(115)
	PCP	250	(71)
	Na-PCP	170	(71)
Fisch	PCP - mg/Karpfen (~2,5 g)	10,0	(84)
	Na-PCP	7,2	
	LC_{50}, ppm im Futter, 5 Tage		
Vögel	PCP - Wachtel	5204	(85)
	PCP - Fasan	4331	
	PCP - Wilderpel	~4500	
s u b c u t a n			
Ratte	Na-PCP - 2 % in Wasser	66,3	(51)
Meer-schweinchen	PCP	90	(115)

Tab. 2: LD_{50}- und LC_{50}-Werte für Warm- und Kaltblüter

Spezies	Substanz	(mg/kg)	Lit.
	c u t a n		
Ratte	PCP	96	(54)
	PCP - p.a.	105 - 350	(98)
	PCP PCP - techn. in Xylol	♂ 320 ♀ 330 }	(72)
Fisch	PCP Na-PCP - mg/Karpfen (~2,5 g)	0,11 0,12	(84)
	i. p.		
Ratte	PCP	34	(89)
	p e r i n h a l a t i o n e m		
Ratte	PCP	355 (mg/m³)	(54)
	Na-PCP - p.a.	11,7 (mg/kg)	(89)
Maus	PCP	225 (mg/m³)	(54)
	PCP	240 (mg/m³)	(144)
Meer-schweinchen	PCP	341 (mg/m³)	(144)
Fische	PCP Na-PCP - mg/Karpfen (~2,5 g)	0,016 0,062 }	(84)
	PCP - mg/l; Elritze (96 h) PCP - mg/l; Goldfisch (96 h)	0,21 0,22 }	(2)
	PCP - mg/l; Sonnenbarsch (96 h)	0,3	(147)

Tab. 2: Fortsetzung

Verletzungen in dem Gebiet der Einstichstelle (124). Die im Experiment aufgetretene Symptomatik konnte auch bei Haustierintoxikationen (Schweine (25, 157), Rinder (6, 164)) beobachtet werden. Die Vergiftungen waren fast alle auf cutanen Kontakt mit PCP-imprägniertem Holz zurückzuführen. Bei den Jungtieren wurden die Symptome zusätzlich noch durch die orale Aufnahme der Substanz mit der Muttermilch verstärkt.

2.7. Humanintoxikationen

Die meisten akuten und chronischen Humanintoxikationen mit PCP sind auf Mißachtung der vorgeschriebenen Sicherheitsmaßnahmen zurückzuführen. Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen stehen die gewerblichen Vergiftungen - bei Herstellern und Anwendern - im Vordergrund. Die Giftaufnahme erfolgte größtenteils durch Inhalation oder über Hautkontakte, auch bei den meisten der in der Literatur erwähnten, mindestens 30, auf PCP zurückzuführenden Todesfällen.

Die bekanntgewordenen Intoxikationen stellen sich - nach Anwendungsbereichen eingeteilt - folgendermaßen dar:

a) Chemische Industrie (cutane und inhalative Exposition)

n gesamt	*n†*	*Lit.*
2	*(2)*	*(122)*
20		*(40)*
3	*(1)*	*(137)*
17 chronisch		*(11)*

b) Holzindustrie (vorwiegend cutane Exposition)

n gesamt	*n†*	*Lit.*
18	*(2)*	*(174)*
1	*(1)*	*(150)*
5	*(1)*	*(16)*
9	*(9)*	*(127)*
1		*(140)*

c) Landwirtschaft (cutane und inhalative Exposition)

n gesamt	n†	Lit.
3	(2)	(23)
9	(5)	(78)
9		(54)

d) Sonstiges

n gesamt	n†	Lit.
1	(- Inhalation)	(65)
9	(2 - cutan)	(66, 152)
1	(1 - cutan)	(142)
1	(1 - oral)	(36)
1	(- cutan)	(43)
1	(1 - Inhalation?)	(146)
1	(1 - Inhalation)	(34)
1	(- oral)	(81, 195)

Der in diesen Fällen beobachtete Symptomenkreis korreliert mit dem beim Tier beobachteten weitgehend und ist in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Die von JIRASEK et al. (95) beschriebenen Symptome von Chloracne, Porphyria cutanea tarda etc. wurden an 80 Angestellten beobachtet, die in einem chemischen Werk mit der Herstellung von Pentachlorphenol und 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) beschäftigt waren. Die Autoren führen die Krankheitsbilder auf im Produktionsprozeß entstandenes 2,3,6,7-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) zurück, das vornehmlich bei überhöhter Reaktionstemperatur während der 2,4,5-T-Herstellung gebildet wird und als Verunreinigung dem Endprodukt beigemischt sein kann. Die beschriebenen Symptome zeigen größtenteils gute Übereinstimmung mit den von McCONNELL et al. (123) bei Rhesusaffen nach oraler TCDD-Gabe beobachteten Erscheinungsformen.

Bei Humanintoxikationen mit PCP kamen subjektive Beschwerden wie Schmerzen, Erschöpfung, Nausea hinzu. Es zeigt sich ein Symptomenkomplex, der auf viele Toxämien und Infektionen zutreffen kann, eine eindeutige Diagnose häufig nicht zuläßt und dadurch eine gezielte Therapie, die meist ohnehin nur auf einer Bekämpfung der Symptome beruht, erschwert. ROBSON et al. (152) ist es allerdings gelungen, 7 von 9 vergifteten Säuglingen durch eine Bluttransfusion das Leben zu retten. Demgegenüber konnten YOUNG und HALEY (81, 195) an einem älteren Menschen, der ein PCP-haltiges Mittel in suizidaler Absicht

	Mensch	Tier
Anorexie	11, 16, 174	100, 134
Bronchitis	36, 140	---
Diaphorese	16, 23, 36, 78, 81, 127, 137 140, 152, 174	100, 175
Dyspnoe	11, 16, 78, 127, 152, 174	124, 134
Erbrechen	16, 23, 65, 78, 122, 127, 137	---
Erschöpfung	16, 54, 78, 137, 140, 174	---
Gewichtsverlust	16, 140, 174	42, 51, 100, 105, 124, 175
Hörstörungen	65	---
Hyperthermie	43, 78, 81, 122, 127, 152	25, 51, 100, 124, 175
Hypertonie	---	51, 100, 175
Hyperventilation	78, 81, 152, 174	54, 71, 100, 124, 167
Irritation der Augen und Schleimhäute	23, 54, 150, 174	77, 157
Koma	16, 36, 43, 122, 127	---
Kopfschmerz	23, 54, 137, 174	---
Krämpfe	78, 127, 174	51, 54, 71, 100, 124
Nausea	65, 78, 122, 127, 137	---
Neuralgien	13	---
Polydipsie	16, 23, 140, 152, 174	---
rascher Eintritt des rigor mortis	16, 78, 122	51, 100, 124
Salivation	174	175
Schmerzen im Abdominalbereich	16, 23, 78, 81	---
Schmerzen in den unteren Extremitäten	23, 78, 81	---
Tachykardie	36, 78, 81, 122, 152	100
Laborwerte		
Acidose, metabolische	43, 152	---
Albuminurie	16, 43, 78, 152, 174	71, 175
Anurie	140	---
Glukosurie	---	51, 100, 175
Hämaturie	150	---
Hyperglykämie	---	51, 54, 100, 124
Ketonurie	43, 152	---
Oligurie	---	51, 124

Die Zahlen beziehen sich auf die Positionen des Literaturverzeichnisses

Tab. 3: Symptome von akuten PCP-Vergiftungen (Literaturzusammenstellung)

getrunken hatte (125 - 250 g = 19 - 38 g PCP), nachweisen, daß mit Hilfe der forcierten Diurese die Giftausscheidung mehr als verdoppelt werden konnte.

Bei den beschriebenen akuten PCP-Intoxikationen starben fast alle Patienten innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Auftreten der Symptome. Auch die Erhebung einer "Belastungsanamnese" brachte nur in seltenen Fällen Klarheit, da die Mehrzahl der Patienten keinen kausalen Zusammenhang erkannten zwischen ihrer Erkrankung und dem PCP, mit dem sie zum Teil schon Tage oder Monate in Berührung gekommen waren.

Die chronische Intoxikation äußert sich in ähnlichen, jedoch ausgeprägteren lokalen Symptomen wie: Irritation der Schleimhäute und Augen, Bronchitis mit Husten und Schnupfen (11), Erschöpfung und Kopfschmerzen (54), Chlorakne (11, 95, 179), Porphyria cutanea tarda (95), in Leber- (95, 179) und Nervenfunktionsstörungen (11, 95, 179) sowie in chronisch-toxischer Hepatitis (26).

Postmortale Untersuchungen der einzelnen Organe erbrachten eine Vielzahl von pathologischen und histopathologischen Befunden - zusammengestellt in Tabelle 4 (eine Übersicht der hämatologischen Veränderungen wird in Abschnitt 3.1. gegeben). Oedematöse und kongestive Veränderungen der einzelnen Organe stehen im Vordergrund, zelluläre Schädigungen wie Nekrosen und Vakuolisationen konnten vor allem in Leber, Lunge und Niere beobachtet werden.

Die Literaturangaben zur akuten Ursache des Todes zeigten nur wenig Übereinstimmung: Der Obduktionsbericht bei MASON (122) gibt die Hyperthermie sowie die Oedeme und Kongestionen in der Lunge an, bei BURGER (36) Kreislaufversagen, bei BERGNER et al. (16), KEHOE et al. (100) und DEICHMANN et al. (51) Herzversagen und bei PETER (142) Nierenversagen.

Es ist in diesem Zusammenhang wichtig anzumerken, daß die beschriebenen Humanintoxikationen auf einer Kontaktnahme mit der technischen Substanz beruhen, so daß demnach die hier beobachteten Symptomatiken und pathologischen Befunde nicht mit

	Mensch	Versuchstier
Kongestionen in der Leber	36, 78, 122, 174	157
Kongestionen in der Lunge	23, 36, 78, 122, 127	124, 157, 167, 175
Kongestionen in der Niere	36, 78, 122	---
Kongestionen in der Milz	36	157
Kongestionen in den Gefäßen	11, 78	52, 124
Kongestionen im Thymus	---	124
Kongestionen im Magen	127	157
Kongestionen im Gehirn	136	---
Kongestionen im Herzen	100	---
Oedem im Herzen	100	---
Oedem im Gehirn	127	---
Oedeme in der Lunge	23, 36, 78, 122, 127	52, 124, 167, 175
fokale Pneumonie	78, 152	120, 124
Lungenemphysem	---	120
Nekrosen der oberen sub-epithelialen Schichten	11	---
viele blasse Stellen im Herzen	36	---
fettige Vakuolisation der Myokardfasern	152	---
viele blasse Stellen in der Leber	78	164
Nekrosen in der Leber	78, 179	---
fettige Degeneration der Leber	36, 78	---
zentrilobuläre Vakuolisation	16, 152	105, 124, 182
zentrilobuläre Nekrosen	16, 36, 78	164
fettige Degeneration und Vakuolisation im proxim. Tubulus der Niere	152	134
Nekrosen in den Nierentubuli	16, 174	134, 164
interstitielle Nephritis	---	124

Die Zahlen beziehen sich auf die Positionen des Literaturverzeichnisses

Tab. 4: Pathologische und histopathologische Veränderungen nach PCP-Intoxikationen (Literaturzusammenstellung)

Sicherheit allein der toxischen Wirksamkeit von PCP zur Last gelegt werden können.

2.8. Wirkungsmechanismus von Pentachlorphenol

Vorwiegend durch in-vitro-Versuche an isolierten Rattenleber-Mitochondrien wurde die Wirkung von PCP auf den Stoffwechsel getestet. WEINBACH (185) stellte bereits 1954 fest, daß PCP die Freisetzung von anorganischem Phosphat aus ATP erhöht und somit eine ähnliche Wirkung wie Trinitrophenol zeigt. 1956 formulierte er als Wirkmechanismus von PCP eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (186). Diese biochemische Aktivität zeigt eine Vielzahl von Substanzen aus den verschiedensten Stoffgruppen, die BRODY (30) in einem Review-Artikel zusammengestellt hat: Hypnotika (besonders Barbiturate), Antibiotika (Gramicidin, Tetracycline), Nitro- und Halophenole, Thyreoidea-Hormone, 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure, Arsenate, Arsenite, Nitrate und Nitrite und nach neueren Feststellungen auch Biphenole, z.B. HCP (135). Diese verschiedenen Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung können in 2 Gruppen eingeteilt werden:

1) Substanzen, die den O_2-Verbrauch und gleichzeitig die Phosphorylierung hemmen und

2) Substanzen, die nur die oxidative Phosphorylierung hemmen, den O_2-Verbrauch aber relativ unverändert lassen (31).

Die Gruppe 2 läßt sich noch einmal unterteilen in Stoffe, deren Wirkung durch Mg^{++}-Ionen nicht vermindert wird und solche, die durch Mg^{++}-Ionen antagonisiert werden können. Pentachlorphenol hemmt die ATP-Bildung, läßt das O_2-verbrauchende System jedoch intakt. Die Effektivität kann durch Erhöhung der Mg^{++}-Ionenkonzentration (188) sowie durch Zufuhr von Albumin (190) und Lecithin (12) verringert bzw. aufgehoben werden.

Der Angriffspunkt von PCP ist der Eiweißanteil der Mitochondrien, an den es zu über 80 % gebunden wird. Daraus resultiert eine Konfigurationsänderung der Enzyme für die oxidative Phosphorylierung (12). Es wird immer nur ein bestimmter Prozentsatz PCP von den Mitochondrien gebunden, auch wenn die maximale Entkopplungsaktivität um ein Vielfaches überschritten ist (12, 189).

PCP induziert außerdem mit steigender Konzentration eine Schwellung der Mitochondrien (7), die mit einer Stimulation des Protonentransportes durch die Membran (48) bzw. Erhöhung der Protonendurchlässigkeit (12) erklärt wird, wobei die Membranleitfähigkeit mit steigender PCP-Konzentration exponentiell zunimmt (163). In Konzentrationen von 10^{-3} M zerstört PCP die Mitochondrien-Struktur (187). Als Folge der Steigerung des metabolischen Grundumsatzes (Freisetzung von energiereichem Phosphat) und Ausfall der respiratorischen Kontrolle sind Hyperthermie (Diaphorese und Polydipsie), motorische Schwäche, Gewichtsverlust und Hyperventilation zu nennen. Dieses Erscheinungsbild hat demnach eine Intoxikation durch PCP mit allen anderen Entkopplern der oxidativen Phosphorylierung gemeinsam.

Neuere in-vivo-Versuche haben jedoch gezeigt, daß in den Mitochondrien die PCP-Konzentration sehr viel geringer ist als in den Mikrosomen (8). Aufgrund dieser hohen PCP-Konzentration wird durch selektive Hemmung des oxidierenden Enzyms Cytochrom P 450 die mikrosomale Entgiftung gestört (9).

PCP hat darüberhinaus noch zusätzlich Einfluß auf andere Enzymsysteme. GEIKE (74) verglich seine inhibitorische Wirkung auf Rinderleberesterase, Trypsin, alkalische und saure Phosphatase sowie α- und ß-Amylase mit der einiger Lindan- und theoretisch möglicher DDT-Metabolite. Das analysenreine PCP zeigte eine starke Hemmwirkung gegenüber allen Enzymen und war um den Faktor 10 - 1000 effektiver als alle anderen getesteten Substanzen. Auch DEMIDENKO (53) stellte im Ratten-Vollblut eine verminderte Cholinesterase-, Katalasen- und Peroxidasenaktivität fest. GOLDSTEIN et al. (76) konnten nur bei einem der getesteten Leberenzyme (Glucuronyltransferase) in Ratten durch 500 ppm von chemisch reinem PCP als Futterzusatz eine inhibitorische Wirkung feststellen, während technisches PCP alle getesteten Enzymaktivitäten (außer N-Demethylase und ALA-Synthetase) hemmte. Aus diesem Grunde schlagen die Autoren als empfindlichen Indikator für die Anwesenheit von polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzofuranen die Bestimmung der Arylhydrocarbonhydroxylase-Aktivität vor, die noch durch Konzentrationen dieser Kontaminanten im PCP gehemmt wird, die chemisch kaum noch faßbar sind.

2.9. Metabolismus von Pentachlorphenol

Der Nachweis von PCP-Abbauprodukten ist vor allem im Urin von Maus, Ratte und Kaninchen, aber auch von Affen sowie in der Galle von Forellen versucht worden. Bereits 1942 haben DEICHMANN et al. (51) den Metabolismus von PCP (nach oraler Gabe) in Kaninchen- und Rattenexkreten untersucht.

Sie stellten beim Kaninchen in den ersten 24 Stunden eine etwa 70%ige, bei der Ratte eine etwa 13 %ige Ausscheidung von unverändertem PCP fest und eine Abbaurate von etwa 9 bzw. 40 % der Dosis. Eine Konjugation mit Schwefel- oder Glucuronsäure wurde von diesen Autoren ausgeschlossen. Auch BETTS et al. (18) kamen 1955 zu dem Schluß, daß PCP nicht in konjugierter Form eliminiert wird.

Erst 1970 wurde der Metabolismus von PCP erneut untersucht (171). Nach oraler Gabe an Kaninchen wurden im 24-Stunden-Urin 21 % freies und 13,2 % an Glucuronsäure gebundenes PCP gefunden, sowie 0,2 % einer Substanz, die dünnschichtchromatographisch als Chloranil (Tetrachlorhydrochinon, TCH) identifiziert wurde. Im Rattenurin wurde dagegen nach subcutaner Gabe kein TCH und kein freies, sondern lediglich konjugiertes PCP nachgewiesen, während in den inneren Organen einer Maus 2 Stunden nach subcutaner Applikation viel TCH zu finden war. JAKOBSEN und YLLNER (94) bestimmten nach intraperitonealer und subakuter Applikation (Maus) 21 % der ausgeschiedenen Aktivität als TCH. Nur wenig oder kein TCH konnten HOBEN et al. (90) und ENGST et al. (63) im Urin der Ratte, BRAUN et al. (28) im Urin von Affen und Plasma von Ratten, sowie GLICKMAN et al. (75) in der Galle von Forellen nachweisen. Dagegen ist die Bindung von PCP an Glucuronsäure von fast allen Autoren beobachtet worden. AHLBORG et al. (4) identifizierten nach intraperitonealer und oraler Applikation von ^{14}C-PCP im 24-Stunden-Urin der Ratte neben 41 - 43 % PCP und etwa 43 % Glucuroniden ca. 5 % der ausgeschiedenen Aktivität, im 24-Stunden-Urin der Maus sogar 24 % als TCH. In einer Folgearbeit (3) konnten sie nachweisen, daß nach intraperitonealer Applikation bei Ratten (Dosis 10 mg ^{14}C-PCP/kg) im 24-Stunden-Urin auch das ausgeschiedene TCH zum Teil an Glucuronsäure gebunden war. Außerdem enthielt der Urin noch einen weiteren, bisher noch nicht beschriebenen Metaboliten, das Trichlorhydrochinon, dessen Elimination ebenso wie die von PCP und von TCH bei Vorbehandlung der Tiere mit TCDD und

3-Methylcholanthren erhöht wurde (5).

Andere Metabolite fanden ENGST et al. (63) im Urin von Ratten: 2,3,4,5-, 2,3,4,6-Tetrachlorphenol und 2,3,4-Trichlorphenol. Der Abbau zu CO_2 wurde in geringem Ausmaß (0 - 0,2 %) beobachtet (4, 29, 94, 113).

Aus den Literaturangaben läßt sich entnehmen, daß der Metabolismus von PCP nicht nur unter den verschiedenen Tierspezies (auch Warmblütern) keine Einheitlichkeit aufweist, sondern zudem in besonderem Maße von der Applikationsart abhängig ist.

2.10. Pharmakokinetik von Pentachlorphenol

Als maßgebende Fragestellung der vorliegenden Arbeit war die gezielte und möglichst umfassende Evaluierung der Organverteilung, der Anflutung und der Elimination aus den verschiedenen Kompartimenten genannt worden. Die in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von PCP liefern dazu interessante Aspekte und werden daher kurz referiert.

Erste Ergebnisse zur Organverteilung können bereits den nach Humanintoxikationen in einigen Fällen durchgeführten Organanalysen sowie den tierexperimentellen Versuchen am Kaninchen von DEICHMANN et al. (51) sowie TRUHAUT et al. (175) entnommen werden.

Einheitliche Angaben zur relativen Verteilung von PCP sind aus diesen Ergebnissen allerdings nicht abzuleiten. Von den fünf Arbeitsgruppen, die Organe von Vergifteten untersuchten, stellte MASON (122) die höchste Konzentration im Vollblut (11,3 und 15,6 mg%; 2 Fälle), GORDON (78) in der Lunge (14,5 mg%), BLAIR (23) in der Niere (8,4 und 6,3 mg% ; 2 Fälle) und in der Lunge (7,6 mg%; 1 Fall), TRUHAUT et al. (174) in der Leber (1 und 5,2 mg%; 2 Fälle) und BARTHEL et al. (14) im Fett (3,4 mg%) fest.

Abgesehen von der verschiedenartigen körperlichen Verfassung und dem Alter der Vergifteten hat sicherlich neben der Dauer und Art der Aufnahme sowie der Konzentration der Substanz auch die unterschiedliche Analysenmethodik das Ergebnis beeinflußt.

Wenig einheitlich stellen sich auch die im Tierversuch gewonnenen Resultate dar. DEICHMANN et al. (51) fanden beim Kaninchen nach einmaliger oraler Applikation die höchste Konzentration in der Niere (1,9 mg %) bzw. in Leber und Vollblut (2,3 mg %); nach chronischer cutaner Applikation im Vollblut 0,45 mg %. TRUHAUT et al. (175) erhielten nach akuter Gabe den höchsten Wert in der Niere (46 mg %), nach chronischer im Zentralnervensystem (18 - 37 mg %). Die Ergebnisse dieser Versuche wurden allerdings bereits 1949 bzw. 1952 veröffentlicht. Sie sind deshalb nur begrenzt mit neueren Untersuchungen mit modernerer und empfindlicherer Analysenmethodik zu vergleichen.

Die meisten der nachfolgend zitierten Arbeiten wurden mit radioaktiv markiertem Pentachlorphenol (^{14}C-PCP) durchgeführt, eine Methodik, die eine erhebliche Herabsetzung der Nachweisgrenze bedeutet. GLICKMAN et al. (75) untersuchten bei Forellen unter anderem die Organgehalte von Leber, Muskel, Fett und Vollblut. In diesem Fall wies die Leber die höchste Aktivität auf. LARSON et al. (113) haben eine größere Anzahl Rattenorgane auf die relative Verteilung der Aktivität untersucht und fanden den höchsten Gehalt in der Leber, gefolgt von Niere und Vollblut. Die geringsten Konzentrationen enthielten Gehirn, Muskel und Fett. Männliche und weibliche Tiere zeigten Gleichverhalten. Eine differenzierte Analyse des Vollblutes ergab, daß mehr als 99 % der Aktivität im Serum enthalten sind, woraus die Autoren den Schluß ziehen, daß das im Vollblut vorhandene PCP und/oder seine Metabolite nicht an zelluläre Bestandteile des Blutes gebunden sind. Im Gegensatz dazu fanden BRAUN et al. (29) geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aktivitätsverteilung nach oraler Applikation von PCP an Ratten. Die Lebern und Nieren der männlichen Tiere enthielten eine größere Aktivitätsmenge als das Plasma, bei den weiblichen Tieren übertraf nur die Konzentration in der Leber die des Plasmas. Die niedrigsten Aktivitätswerte wiesen Gehirn, Milz und Fett auf.

JAKOBSON und YLLNER (94) fanden in Eingeweiden und Leber den höchsten Aktivitätsgehalt, die anderen Organe enthielten zumeist nur 0,2 % der Dosis.

Mit nicht-markierter Substanz führten HOBEN et al. (90) Versuche durch, in denen 0 - 12 Stunden nach Absetzen der inhalativen Applikation von PCP im Plasma von Ratten die höchste

Konzentration gemessen wurde, die erst nach etwa 18 Stunden von der Konzentration in der Leber übertroffen war. Zur Zeit t_0 befanden sich in Plasma und Leber die erstaunlich hohen Werte von 35 bzw. 25 % der Dosis, in der Lunge nur etwa 2 %.

Die referierten Ergebnisse - obwohl durchaus nicht einheitlich - lassen doch die Tendenz erkennen, daß die höchsten PCP-Konzentrationen in den Eliminationsorganen Leber und Niere sowie im Blut bzw. Plasma nachzuweisen sind.

Nach mehrmaliger Applikation von PCP beschreiben DEICHMANN et al. (51) im Kaninchenblut einen Anstieg der Konzentration, der nach 4 Tagen ein steady-state erreichte und weitere 86 Tage verhältnismäßig konstant blieb. Im Gegensatz dazu registrierten HOBEN et al. (90) ein leichtes Absinken der PCP-Konzentration in Plasma, Leber und Lunge nach wiederholter Gabe. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß ein Eliminationsmechanismus einsetzt, der das Tier befähigt, diese Substanz beschleunigt aus dem Organismus zu entfernen.

Eine größere Einheitlichkeit der Ergebnisse besteht bezüglich der Exkretion der Substanz. Alle Autoren, die diesen Aspekt in ihre Untersuchungen einbezogen haben (4, 28, 29, 51, 94, 113), wiesen nach, daß PCP und seine Metabolite vornehmlich renal (64 - 83 %) ausgeschieden werden. Auf die Faeces entfielen allerdings bis zu 33,6 % der Exkretion.

Unterschiedliche Angaben werden zur Beendigung der Elimination gemacht. BRAUN et al. (29) wiesen 9 Tage nach Applikation von 10 mg PCP/kg (oral) nur in Leber und Niere von Ratten noch mehr als 0,005 % der applizierten Dosis bzw. 82 % der noch im Gesamtorganismus verbliebenen Aktivität nach. In einer entsprechenden Untersuchung mit Affen (28) fanden dieselben Autoren dagegen 15 Tage nach oraler Applikation von 10 mg PCP/kg noch 11 % Restaktivität, die hauptsächlich in den Eingeweiden und in der Leber lokalisiert war. Hieraus wird gefolgert, daß PCP bei diesen Tieren einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Für das Eintreten eines steady-state in der Plasma-Konzentration wird ein Zeitraum von ca. 10 Tagen berechnet. In der Untersuchung von JAKOBSON und YLLNER (94) wiesen die Tiere 4, 7 und 30 Tage nach Injektion noch 11 %, 3 % bzw. 1 % der injizierten Aktivität auf.

Bei HOBEN et al. (90) waren am Ende des Beobachtungszeitraumes von 3 Tagen sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter inhalativer Applikation von PCP in keinem der untersuchten Rattenorgane (Leber, Lunge, Plasma) die Konzentration auf das Nullniveau abgesunken.

Die Angaben zur Eliminations- und Exkretionshalbwertszeit sind in Abschnitt 3.5. tabellarisch zusammengefaßt (Tab. 9).

3. Spezieller Teil - Eigene Untersuchungen

3.1. Untersuchungen zur Blut- und Gewebetoxizität von Pentachlorphenol

Neben den beschriebenen erheblichen Beeinflussungen des Säugerstoffwechsels durch halogenierte Phenole, sind als relevante Zielorgane ihrer systemischen Toxizität vor allem die parenchymatösen Organe anzusehen. Die hier erhobenen morphologischen Befunde wurden in Abschnitt 2.7. dargestellt, während Veränderungen des Blutorgans in der Tabelle 5 erfaßt sind.

Ein Vergleich der in der Literatur berichteten, durch PCP bedingten hämatologischen und histologischen Veränderungen zeigt keine Einheitlichkeit, sondern vielmehr eine Reihe von Widersprüchen. Daher erschien es sinnvoll, den eigenen pharmakokinetischen Untersuchungen in einem weiteren Versuchsabschnitt eine Überprüfung möglicher histopathologischer Veränderungen durch PCP voranzustellen.

Zu diesem Zweck wurde männlichen, ca. 4 Monate alten Ratten PCP in einer Konzentration von 45 mg/kg KG oral bzw. 15 mg/kg KG i.p. 30 Tage lang appliziert (Einzelheiten der Methodik vgl. Abschnitt 4.1.). Die orale Dosis war so gewählt, daß sie etwa 1/4 der aus der Literatur für diese Applikation ermittelten mittleren letalen Dosis (LD_{50}) entsprach. Für die intraperitoneale Applikation war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine LD_{50} in der Literatur angegeben.

Bei der Sektion des Tiermaterials - es wurden Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Magen, Duodenum, Colon, Thymus, Nebennieren, Schilddrüsen, Hypophyse, Hoden, Samenblase, Harnblase, Skelettmuskel und Gehirn entnommen - konnten keine makroskopischen Organveränderungen festgestellt werden. Zwischen den Körper- und Organgewichten der Versuchs- und der Kontrolltiergruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die mikroskopische Untersuchung der Einzelorgane zeigte einige pathologische Befunde: bei einer Ratte ein Desquamativ-

Spezies	Reinheitsgrad der Substanz	Konzentration	Applikations-weg	Dauer der Aufnahme	Diagnose	Referenz
Ratte	technisch	-	oral und cutan	-	Eosinopenie	Demidenko '66 (53)
Ratte	-	4 h/die 4 Monate 28,9 mg/m³	- inhalat.	-	Anämie Leukozytose Eosinophilie	Demidenko '69 (54)
Ratte	technisch verunreinigt mit 575 - 2510 ppm Octachlor-dibenzodioxin	30 mg/kg	oral (Futter)	90 Tage	Senkung des Hk Senkung des Hb Erythrozytopenie	Johnson '73 (97)
Ratte	rein	30 mg/kg	oral (Futter)	90 Tage	ohne Befund	Johnson '73 (97)
Ratte	Reinsubstanz, verunreinigt mit 200 ppm Octachlor-dibenzodioxin (OCDD)	50 - 200 ppm	oral (Futter)	32 Tage	Zunahme des Hb Zunahme des Hk	Knudsen '74 (105)
Kaninchen	-	27,5 mg/kg	subcutan (in H_2O)	14 x in 60 Tagen	leichte sek. Anämie Erythrozytopenie	McGavack '41 (124)
Kaninchen	-	10 - 50 mg/kg 4 %ig in Stanolex-Öl	cutan	6 - 61 Wochen	ohne Befund	Deichmann '42 (51)
Maus und Kaninchen	-	23,02 mg/m³	inhalat.	4 x täglich 4 Monate	Abnahme des Hb Erythrozytopenie Eosinophilie	Plakhova '66 (144)
Mensch (Intox.)	(technisch)	-	cutan und inhalativ	ca. 1 Jahr	leichte Anämie	Baader '52 (11)
Mensch (Intox.)	technisch, auch Tetrachlorphenol	-	cutan	mehrere Monate	aplastische Anämie	Roberts '63 (150)
Mensch (Intox.)	technisch, auch HCB und Trichlor-benzol	-	inhalat.	chronisch	Leukozytose Eosinophilie	Demidenko '69 (54)
Mensch (Intox.)	technisch	-	cutan und inhalat.	mehrere Jahre	Lymphozytose Aneosinopenie	Vinogradova '73 (179)
Mensch (Intox.)	technisch, auch HCB und Trichlor-benzol	-	cutan und inhalat.	-	Hämorrhagie	Roganov '74 (153)
Mensch (Intox.)	technisch	-	inhalat.	chronisch	aplastische Anämie	BMJFG '77 (34)

Tab. 5: Änderung des Blutbildes durch Einwirkung von Pentachlorphenol

Katarrh der Trachea, herdförmige interstitielle Pneumonien bei vier Tieren sowie ein Mikroabzeß im Muskel eines Tieres. Diese histologischen Veränderungen betrafen gleichermaßen Tiere aus den Versuchs- und Kontrollgruppen und sind nicht der Prüfsubstanz anzulasten. Zusätzlich wurde bei einem Tier der i.p.-Kontrollgruppe eine Depopulation des Keimepithels und Hyperplasie der Leydigzellen im Hoden gefunden, was ebenfalls als nicht prüfsubstanzspezifisch angesehen werden muß.

In der Verteilung der histopathologischen Gewebsveränderungen bestehen somit keine verwertbaren Differenzen zwischen den Kontrollgruppen und den behandelten Tieren. Aus den hier dargestellten Ergebnissen dieser Voruntersuchung läßt sich ableiten, daß die benutzten PCP-Dosierungen keine makroskopisch und mikroskopisch feststellbaren Organveränderungen hervorrufen. Auch lokale Reize, die nach oraler Gabe beispielsweise zu einer histologischen Veränderung der Magenschleimhaut führen könnten, wurden nicht beobachtet.

Auch in diesen Versuchsabschnitten wurde das Verhalten des Blutorgans geprüft; die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich hämatologische Veränderungen unter der Einwirkung von PCP ableiten; besonders in der höheren Dosierung von 45 mg PCP/kg KG. Neben der erhöhten Zahl der segmentkernigen Zellen und der Lymphozyten sowie der signifikant erniedrigten Eosinophilenzahl fallen hier der erhöhte Hämoglobin- (Hb) und Hämatokrit- (Hk)Wert auf. Dabei ist nicht so sehr der Vergleich mit dem in der Literatur für Ratten angegebene Normbereich wichtig, sondern vielmehr der Unterschied zwischen Versuchs- und entsprechender Kontrollgruppe ($p < 0,05$ - $p < 0,02$).

Aus den Ergebnissen dieses Versuchs läßt sich folgern, daß eine hämatotoxische Wirkung von PCP in dem gewählten Versuchszeitraum von 30 Tagen andeutungsweise bereits vorhanden ist und demzufolge auch für die weiteren Versuche - trotz Verkürzung der Versuchsdauer - nicht auszuschließen war. Daher wurden, um eine weitere Reduzierung des hämatotoxischen Risikos zu erreichen, die weiteren Untersuchungen mit der niedrigeren Dosierung von 15 mg/kg i.p. durchgeführt.

	intraperitoneale Gabe (15 mg/kg)		orale Gabe (45 mg/kg)		Normalwerte	
	Versuchs-tiere	Kontroll-tiere	Versuchs-tiere	Kontroll-tiere	Jung (99)	Melby (125) f. ♂ Wistarratte
Erythrozyten (10^{12}/l)	6,62	6,7	7,0	6,9	5,5 - 10	7,5 - 7,7
Leukozyten (10^{9}/l)	11,33	10,54	12,3	13,2	5,0 - 25	10,4
Hb (g/100 ml)	15,86	15,8	16,7*	15,5		16,4 - 17
Hk (Vol %)	49,15	47,3	51,3***	47,5		49 - 53
Differentialblutbild (%):						
Lymphozyten	75,7**	72,6	76,2	72,1	62 - 75	69
Granulozyten:						
- Eosinophile	0,7***	2,2	0,6**	1,8	1,0 - 4	2,0
- Jugendformen	1,2	1,2	0,7	0,2		
- Stabkernige	1,4	0,6	1,0	0,4	18 - 36	26
- Segmentkernige	21,0	23,4	21,5	25,3		
- Basophile	-	-	-	0,2	0	0 - 1

*** $p<0,02$ ** $p<0,025$ * $p<0,05$

Tab. 6: Hämatologische Befunde mit Differentialblutbild nach 30tägiger oraler und intraperitonealer Gabe von Pentachlorphenol bei männlichen Ratten

3.2. Untersuchungen zur relativen Organverteilung und der Anflutungsphase bei subakuter Gabe von radioaktiv markiertem Pentachlorphenol an männlichen Ratten

Die chemische Struktur von PCP muß zu der Überlegung führen, ob nicht durch wiederholte Gabe der Substanz eine Anreicherung in bestimmten Kompartimenten stattfindet. Aussagen über die Art und Lokalisation eines möglichen Depots mit hoher Affinität zum PCP können nicht von vornherein gemacht werden, da die strukturellen Verhältnisse eines Fremdstoffes im biologischen Milieu (hier beispielsweise eine Änderung der Lipoidlöslichkeit durch Dissoziation von PCP) sowie die Quantifizierung möglicher Gleichgewichte nur in sehr begrenztem Umfang vorhergesagt werden können.

So wurde zunächst eine mögliche Anreicherung von PCP nach subakuter Gabe getestet.

Infolge der hohen Toxizität von PCP und der deshalb erforderlichen niedrigen Dosierung im subakuten Versuch ist eine empfindliche Nachweismethodik notwendig, um die Substanz mit ihren Metaboliten im Verlaufe ihres kinetischen Verhaltens noch bestimmen zu können. Aus diesem Grunde wurde in diesem Versuchsabschnitt PCP als radiomarkierte Verbindung angewendet.

110 männliche Ratten, aufgeteilt in 22 Gruppen zu je 5 Tieren, erhielten täglich 15 mg ^{14}C-markiertes PCP (unspezifisch ringmarkiert)/kg 15 Tage lang intraperitoneal. Diese Dosis entspricht der des vorangegangenen Versuchs, bei dem keine pathologischen Gewebsveränderungen festgestellt wurden. Die Töte- und Sektionstermine wurden so gewählt, daß für den zu erwartenden, anfänglich steilen Anstieg der Anflutungsphase möglichst viele Gruppen ausgewertet werden konnten. In den ersten 3 Tagen wurden je 3 Gruppen 3, 6 und 9 Stunden nach

Applikation getötet, am 4. Tag zwei Gruppen (6 und 9 Stunden nach Applikation), vom 5. bis 15. Tag nur noch eine Gruppe, und zwar jeweils 6 Stunden nach letztmaliger Applikation. Zur besseren Übersicht sowie zum Verständnis der sich anschließenden graphischen Darstellungen sind in Tabelle 7 (und auf dem Lesezeichen) die Zusammenhänge zwischen Versuchstag, Gruppennummer und Organentnahmezeit dargestellt.

Tiernummer	Gruppennummer	Organentnahme Versuchstag	Organentnahme Uhrzeit	Zeit nach vorangegangener letztmaliger Applikation
1 - 5	1	1.	11.00	3 Stunden
6 - 10	2	1.	14.00	6 "
11 - 15	3	1.	17.00	9 "
16 - 20	4	2.	11.00	3 "
21 - 25	5	2.	14.00	6 "
26 - 30	6	2.	17.00	9 "
31 - 35	7	3.	11.00	3 "
36 - 40	8	3.	14.00	6 "
41 - 45	9	3.	17.00	9 "
46 - 50	10	4.	14.00	6 "
51 - 55	11	4.	17.00	9 "
56 - 60	12	5.	14.00	6 "
61 - 65	13	6.	14.00	6 "
66 - 70	14	7.	14.00	6 "
71 - 75	15	8.	14.00	6 "
76 - 80	16	9.	14.00	6 "
81 - 85	17	10.	14.00	6 "
86 - 90	18	11.	14.00	6 "
91 - 95	19	12.	14.00	6 "
96 - 100	20	13.	14.00	6 "
101 - 105	21	14.	14.00	6 "
106 - 110	22	15.	14.00	6 "

Tab. 7: Übersicht über Anzahl der Tiere und Zeitpunkt der Organentnahme bei subakuter ^{14}C-PCP-Gabe

Nachdem das Blut der Tiere in heparinisierten Röhrchen aufgefangen war, wurde ein Teil sofort zu Plasma weiterverarbeitet. Bei der Sektion wurden folgende Organe und Gewebe entnommen, präpariert und durch Abtupfen mit Filterpapier sorgfältig von äußerlich anhaftendem Blut befreit:

parenchymatöse Organe	*Verdauungstrakt (gewaschen)*	*lipoidhaltige Strukturen*
*Herz (He)**	*Colon (Co)**	*Fett (Fe)**
*Lunge (Lu)**	*Magen (Ma)**	*Muskel (Mu)**
*Leber (Le)**	*Duodenum (Du)**	
*Niere (Ni)**		
*Milz (Mi)**		

endokrine Organe	*Zentralnervensystem*	*Körperflüssigkeiten*
*Hoden (Ho)**	*Großhirn (Gh)**	*Vollblut (Vb)**
*Samenblase (Sa)**	*Kleinhirn (Kh)**	*Plasma (Pl)**
*Schilddrüse (Sd)**	*Rückenmark (Rm)**	
*Hypophyse (Hy)**		

Die Auswertung der nach Aktivitätsmessung der Einzelorgane erhaltenen Ergebnisse erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Darstellung der relativen Organverteilung zu den oben beschriebenen Zeiten, der möglichen Änderung der Gesamtverteilung während der Versuchsdauer sowie der Änderung der Meßwerte der Einzelorgane.

* *Abkürzungen beziehen sich auf die in den graphischen Darstellungen benutzten Bezeichnungen.*

3.2.1. Darstellung der relativen Organverteilung

In pharmakokinetischen Studien sollten nicht nur die Substanz selbst, sondern sinnvollerweise auch deren Abbauprodukte im Organismus erfaßt werden. In den nachfolgenden Untersuchungen geben demnach die in den Organen und Geweben gemessenen Aktivitätswerte die Summe aus unverändertem PCP und seinen möglichen Metaboliten wieder. Entsprechend ist hier der Begriff "Konzentration" als "Gesamt-PCP" zu verstehen.

Die Kenntnis der relativen Organverteilung der applizierten Aktivität gestattet eine Aussage über die Affinität von PCP zu den Einzelorganen bzw. Kompartimenten.

Am Beispiel der Versuchsgruppe 2 (Abb. 1) ist die relative Organverteilung graphisch wiedergegeben. Bei den unausgefüllten Säulen handelt es sich um die spez. Aktivität/mg Trockengewicht (TG) des entsprechenden Organs, bei den gepunkteten Säulen um die spez. Aktivität/mg Frischgewicht (FG).

Wie bereits erwähnt, kann noch keine verbindliche Aussage gemacht werden, wie polar PCP in den einzelnen Kompartimenten vorliegt. Deshalb kann auch nicht entschieden werden, ob bei der Darstellung der Ergebnisse eine Beziehung auf das Frischgewicht oder auf das Trockengewicht sinnvoll ist. Die doppelte Registrierung war demnach erforderlich, um evtl. vorhandene Konzentrationsunterschiede, die durch verschieden großen Wassergehalt der Organe verdeckt oder hervorgerufen werden, feststellen zu können. Die entsprechenden Zahlenwerte zu allen Zeichnungen befinden sich - tabellarisch aufgeführt - im Anhang. Innerhalb der Säulen ist die Standardabweichung angegeben.

Erwartungsgemäß liegt die Konzentration in den Körperflüssigkeiten entsprechend ihrer Transportfunktion zu diesem Zeitpunkt am höchsten. Allerdings fällt auf, daß das Plasma

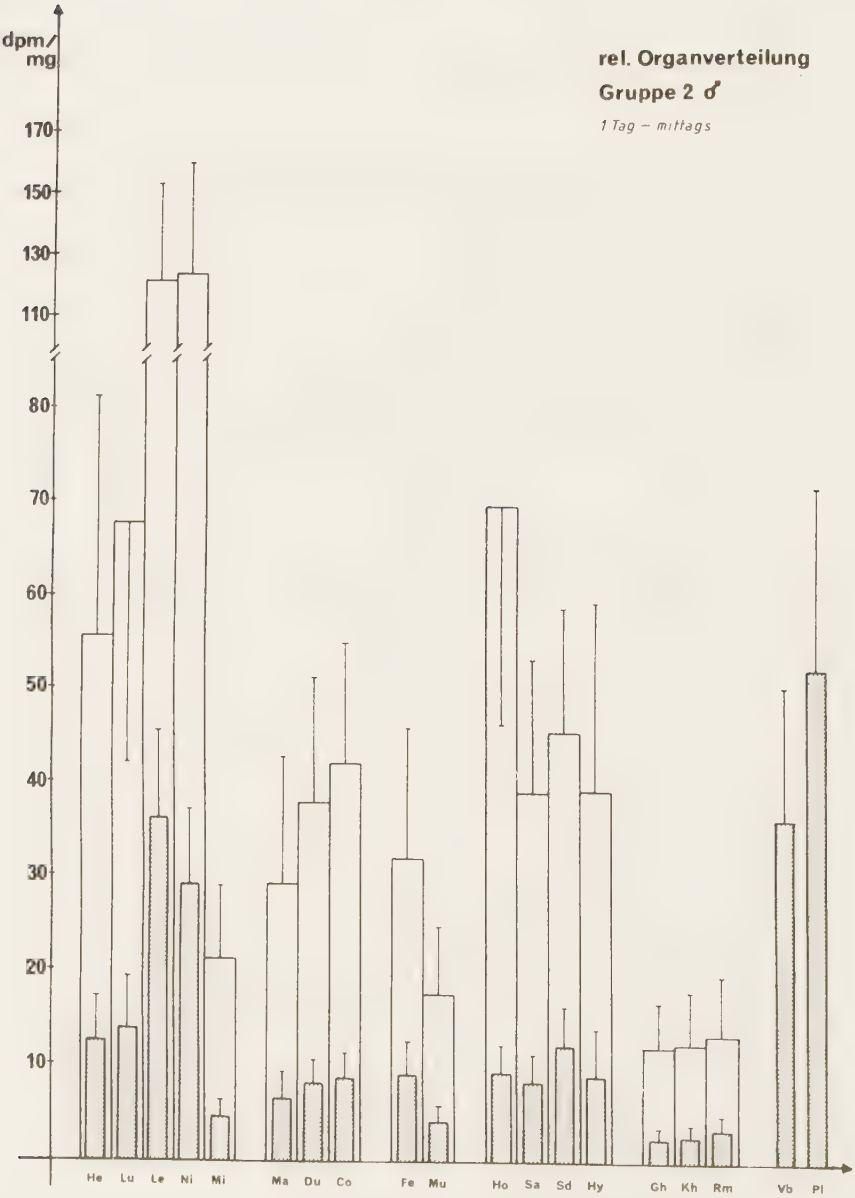

dpm/
mg
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
rel. Organverteilung
Gruppe 2 ♂
1 Tag – mittags
He
Lu
Le
Ni
Mi
Ma
Du
Co
Fe
Mu
Ho
Sa
Sd
Hy
Gh
Kh
Rm
Vb
Pl

Abb. 1

einen höheren Aktivitätswert aufweist als das Vollblut. Aus diesem Umstand läßt sich die Folgerung ableiten, daß im Vollblut keine Gleichverteilung der Aktivität vorliegt, sondern daß das Verhältnis mehr auf der Plasma- als auf der zellulären Seite liegt.

Von den Organen zeigen die parenchymatösen Gewebe, besonders Leber und Niere, die höchsten Werte. Demgegenüber ist die Konzentration in der gut durchbluteten Milz erstaunlich gering. Anzumerken ist auch die relativ hohe Konzentration in den endokrinen Organen und hier wiederum vor allem im Hoden. Bedenkt man die erheblichen funktionellen Umstellungen im Organismus nach verhältnismäßig geringen Änderungen des Hormonspiegels, so gewinnt diese Tatsache besondere Bedeutung.

Bei einer Betrachtung der Aktivität im Hoden - bezogen auf das Frischgewicht - fällt auf, daß sich die Konzentrationsverhältnisse dem übrigen Endokrinium anpassen. Die Ursache liegt wahrscheinlich in dem sehr hohen Wassergehalt des Hodens. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen wurde ein Bereich von 86 - 87 % H_2O pro Organ gefunden, gegenüber durchschnittlich 76 % der übrigen Organe. Da die Frage nach dem möglichen Dissoziationsgrad von PCP und seiner Metabolite im biologischen Milieu noch unbeantwortet ist, kann an dieser Stelle auch nicht geklärt werden, in welchen Teilen des Hodengewebes eine Anreicherung von PCP und seinen Metaboliten stattfindet.

Ähnlich - jedoch im umgekehrten Verhältnis - findet sich die Aktivitätsverteilung in der Leber. Bei Betrachtung des frischen Organs ist die PCP-Konzentration höher als in der Niere, während sich nach der Trocknung höhere PCP-Konzentrationen in der Niere darstellen. Dieses ist mit dem im Vergleich zu anderen Organen niedrigen Wassergehalt der Leber von ca. 70 % zu erklären.

Einen möglichen Hinweis auf die Polarität des PCP gibt das Fettgewebe, dessen Aktivität verhältnismäßig gering ist. Dieser Umstand deutet eher auf ein polares Verhalten der Substanz im Organismus hin. Die niedrigen Konzentrationen im ZNS unterstützen diese Annahme, da das PCP und seine Metabolite

scheinbar nur in geringem Ausmaß fähig sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch LARSEN et al. (112) bei der Untersuchung der Plazentar-Schranke. In einem Versuch mit trächtigen Ratten konnten die Autoren bis zu 32 Stunden nach der Applikation nur geringe PCP-Mengen in der Plazenta und den Feten nachweisen.

Eine getrennte Untersuchung der zentralnervösen Strukturen Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark beweist, daß hier im Hinblick auf das Trockengewicht eine relative Gleichverteilung vorliegt, während - bezogen auf das Frischgewicht - ein Konzentrationsgefälle zwischen Großhirn und Rückenmark erkennbar war. Bezogen auf das Trockengewicht werden die Werte dadurch nivelliert, daß das Rückenmark einen niedrigeren Wassergehalt besitzt als Großhirn und Kleinhirn. Geht man von der Voraussetzung aus, daß die zentralnervösen Areale ähnlich strukturiert sind und somit angenommen werden kann, daß die Konzentrationsverhältnisse zwischen Organwasser und Gewebe in Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark weitgehend konstant sind, so kann aus den unterschiedlichen Konzentrationsniveaus errechnet werden, zu welcher der Strukturen das PCP die größere Affinität besitzt. Dies sei am Beispiel der Aktivität in Großhirn und Rückenmark der Versuchsgruppe 8 erläutert.

Der Wassergehalt im Rückenmark beträgt 71,22 %, der Feststoffgehalt 28,78 %, im Großhirn 78,78 % bzw. 21,22 %; die Aktivitäten im Gesamtorgan liegen im Rückenmark bei 3,16 dpm/mg Frischgewicht, im Großhirn bei 2,25 dpm/mg Frischgewicht. Da sich diese Aktivitäten sowohl auf hydrophile als auch auf lipophile Bestandteile aufteilen, gilt die Beziehung:

$$71{,}22\ x_1 + 28{,}78\ y_1 = 3{,}16 \cdot 100 \qquad \text{Rückenmark}$$

$$78{,}78\ x_2 + 21{,}22\ y_2 = 2{,}25 \cdot 100 \qquad \text{Großhirn}$$

und weiterhin

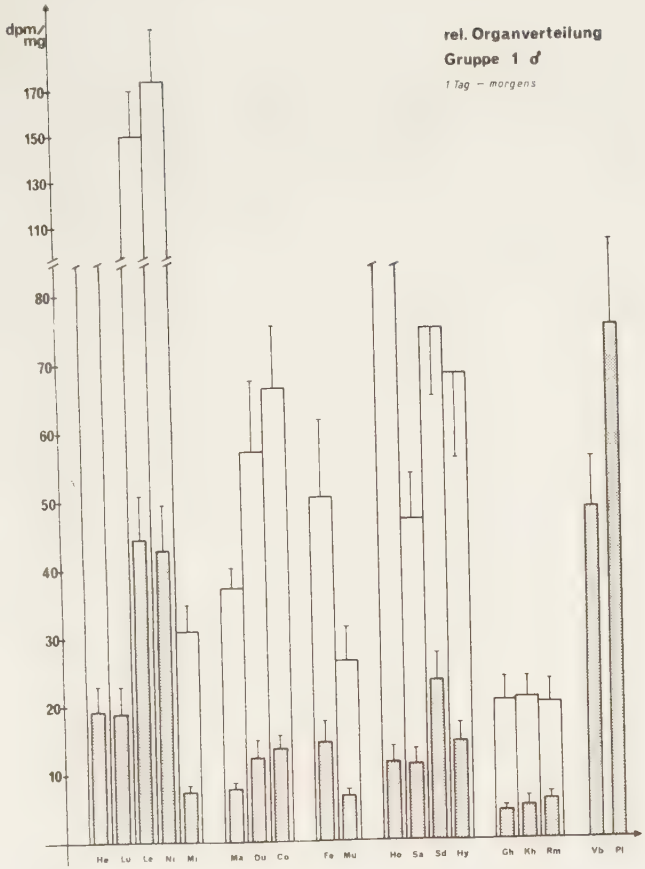

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 1 ♂
1 Tag – morgens
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 2

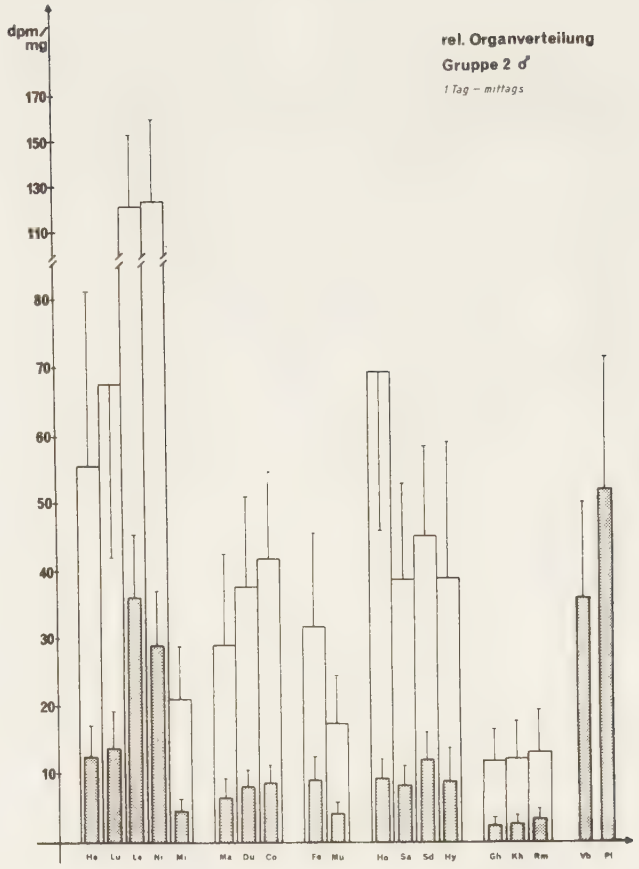

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 2 ♂
1 Tag – mittags
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 3

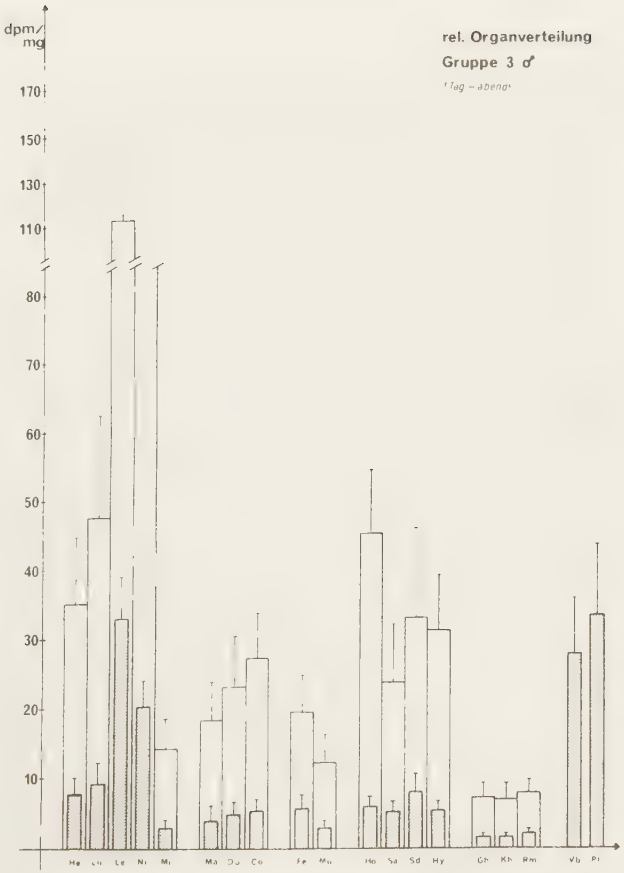

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 3 ♂
1 Tag – abend
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He
Le
Ni
Mi
Ma
Du
Co
Fe
Mu
Ho
Sa
Sd
Hy
Gh
Kh
Rm
Vb
Pl

Abb. 4

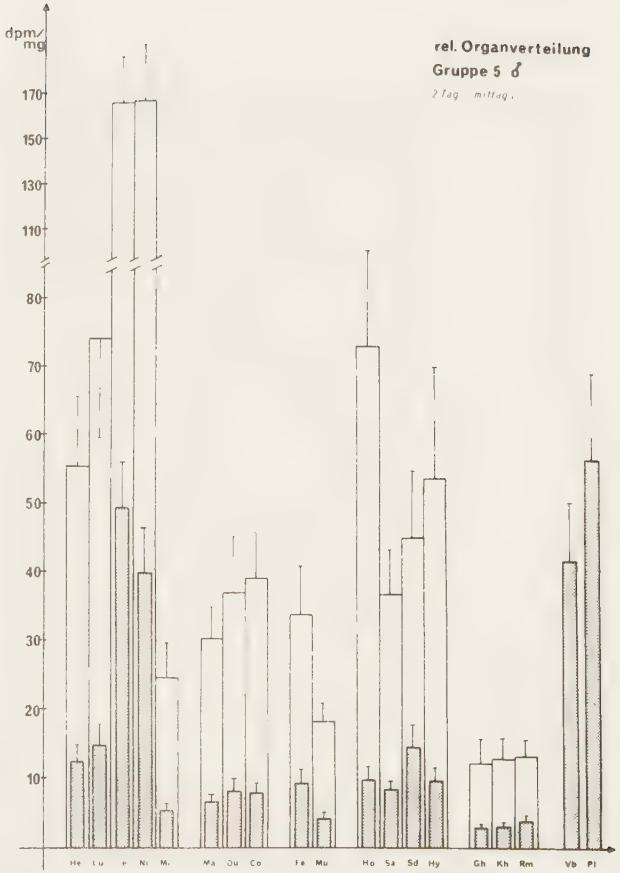

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 5 ♂
2 Tag – mittag
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He
Ni
Mi
Ma
Du
Co
Fe
Mu
Ho
Sa
Sd
Hy
Gh
Kh
Rm
Vb
Pl

Abb. 5

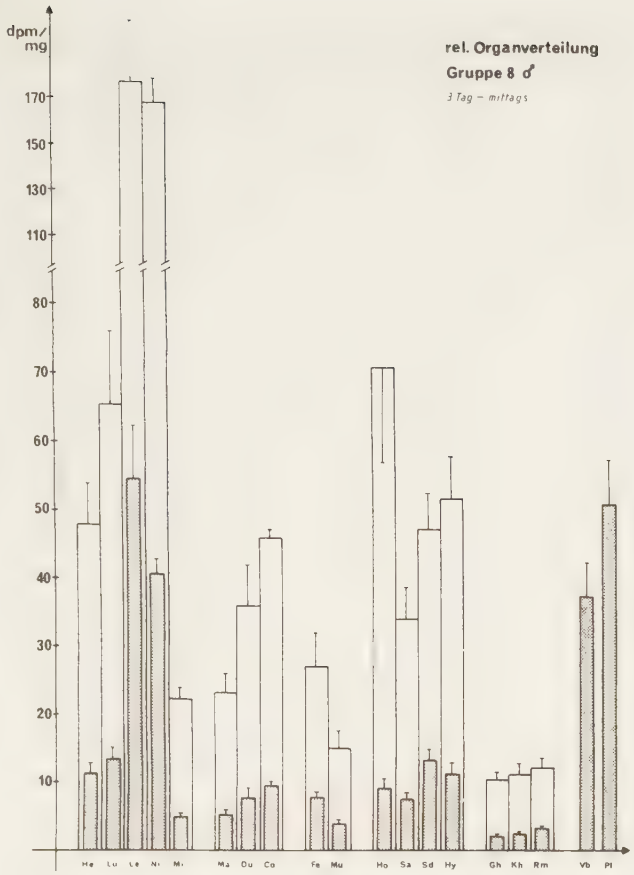

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 8 ♂
3 Tag – mittags
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 6

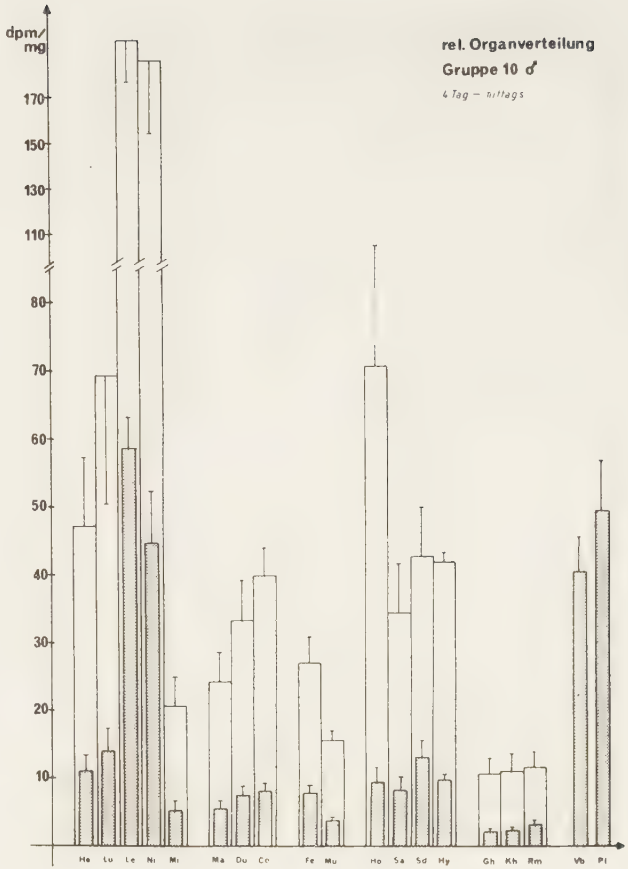

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 10 ♂
4 Tag – mittags
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 7

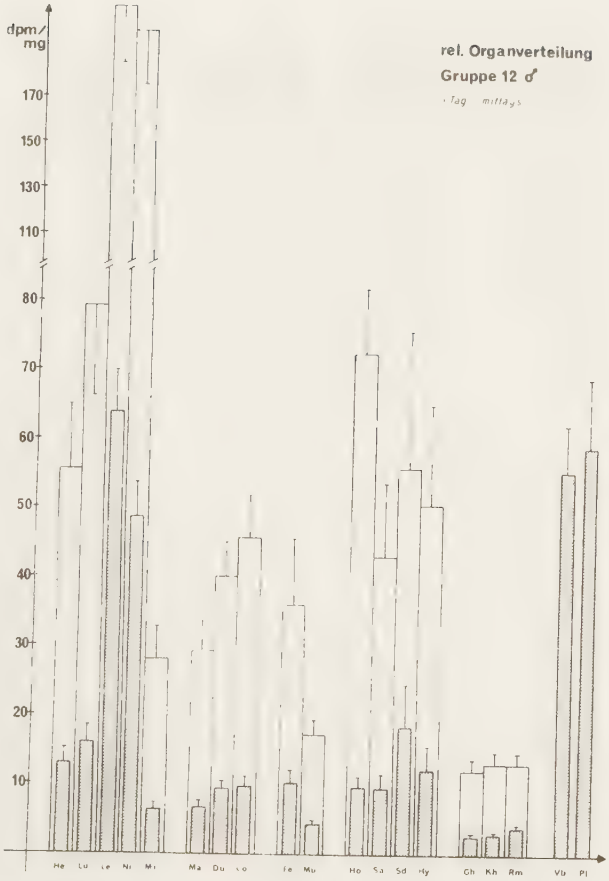

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 12 ♂
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ho Sa Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 8

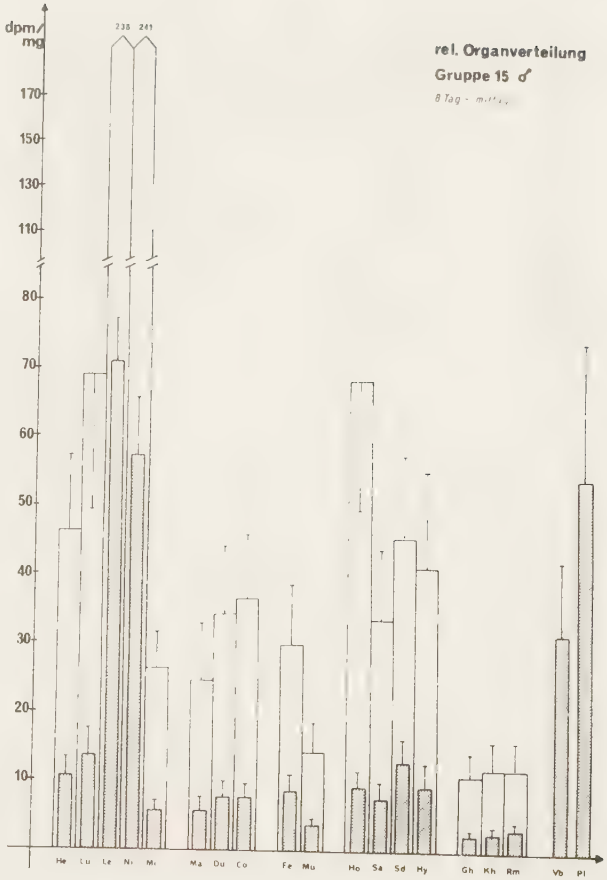

dpm/mg
238 241
rel. Organverteilung
Gruppe 15 ♂
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
He Lu Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ho Sa Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 9

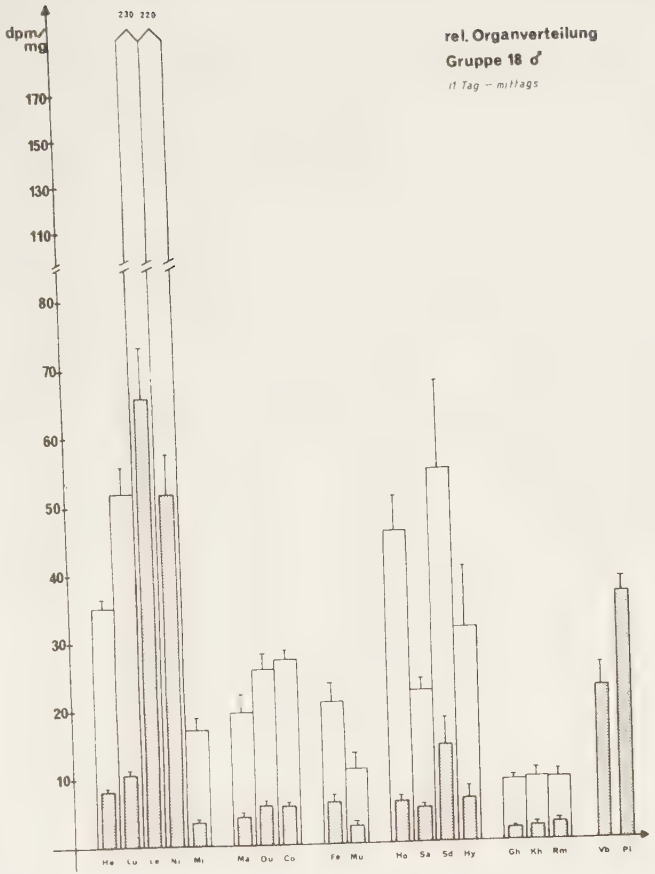

dpm/mg
230 220
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
rel. Organverteilung
Gruppe 18 ♂
11 Tag – mittags
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 10

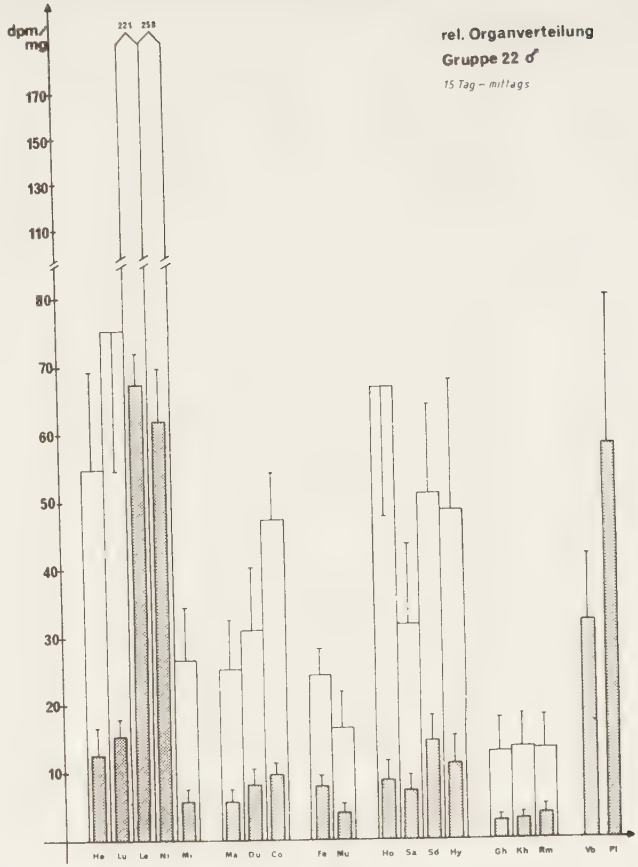

dpm/mg
224 258
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
rel. Organverteilung
Gruppe 22 ♂
15 Tag – mittags
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ho Sa Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 11

Eine ähnliche Tendenz ist auch im tageszeitlichen Aktivitätsabfall zwischen Leber und Vollblut zu verzeichnen. Auch HOBEN et al. (90) konnten 18 Stunden nach inhalativer Applikation von PCP an Ratten derartige Konzentrationsverschiebungen zwischen Leber und Vollblut beobachten.

Das Verteilungsverhältnis der übrigen Organe bleibt, auch in bezug auf Vollblut und Plasma, weitgehend konstant. Daraus kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß PCP in Leber und Niere eine Kumulationstendenz aufweist. Ob dies auf einem langsameren Abbau in diesen Organen beruht oder PCP hier eine Organotropie besitzt, kann nicht entschieden werden.

Die Schwankungen, die bei Schilddrüse und Hypophyse zu beobachten sind, haben aufgrund des geringen Organgewichtes eher methodische als organische Ursachen.

Das bereits beschriebene Konzentrationsgefälle im ZNS und Gastrointestinaltrakt (Kapitel 3.2.1.) zeigt sich in jeder Gruppe des Versuchs. Diese Gefälle ist zwischen den entsprechenden Organen von jedem einzelnen Tier vorhanden. Die relativ hohe Standardabweichung ist hier nur Ausdruck für die unterschiedlich hohen Absolutwerte in den Organen der einzelnen Tiere einer Gruppe.

3.2.3. Darstellung der Aktivitätsänderung in den Einzelorganen

Aus der graphischen Darstellung der relativen Organverteilung kann nicht der Schluß gezogen werden, daß PCP nur in Leber und Niere eine kumulative Tendenz zeigt, sondern es kann zunächst nur gefolgert werden, daß eine kumulative Tendenz entweder alle

übrigen Organe gleichermaßen betrifft, oder nur in einem Ausmaß auftritt, die das relative Verteilungsverhältnis unbeeinflußt läßt.

Eine exakte Beobachtung und Beurteilung dieser Verhältnisse erlauben die Anflutungskurven, in denen der Konzentrationsverlauf während des Versuchszeitraumes in den einzelnen Geweben aufgezeichnet ist.

Die spezifische Aktivität der Organe - bezogen auf Frischgewicht (.....) und Trockengewicht (------) - wurde gegen die Zeit aufgetragen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die "Mittagswerte", d.h. die Werte der Tiere, die 6 Stunden nach letztmaliger Applikation von PCP getötet wurden, berücksichtigt.

Aus den Anflutungskurven von Leber und Niere (Abb. 12 und 13) ist ersichtlich, daß in beiden Organen die Aktivität in den ersten Tagen ständig zunimmt, um etwa am 7. Tag ein "steady state" zu erreichen, wobei sich die Organ-Gesamt-Aktivität in dieser Zeit etwa verdoppelt hat. Histopathologische Auswirkungen - soweit sie lichtmikroskopisch wahrnehmbar sind - hat dieser Konzentrationsanstieg zwar nicht, inwieweit allerdings andere, z.B. enzymatische Prozesse unterbunden oder stimuliert werden, kann hier nicht geklärt werden.

Da die relative Aktivitätsverteilung zwischen den einzelnen untersuchten Organen - wie im vorhergehenden Abschnitt bereits beschrieben - zu jedem Zeitpunkt des Versuchs nahezu konstant ist, stellt sich die Frage, wie sich die absoluten Aktivitätswerte in diesen Organen verhalten, d.h. ob das Konzentrationsniveau insgesamt in allen Strukturen steigt, gleichbleibt oder sinkt. Zur Klärung dieser Frage sind die Anflutungskurven von Milz, Fett, Duodenum, Samenblase, Vollblut und Plasma dargestellt (Abb. 14 - 19); wiederum sind nur die "Mittagswerte" eingetragen.

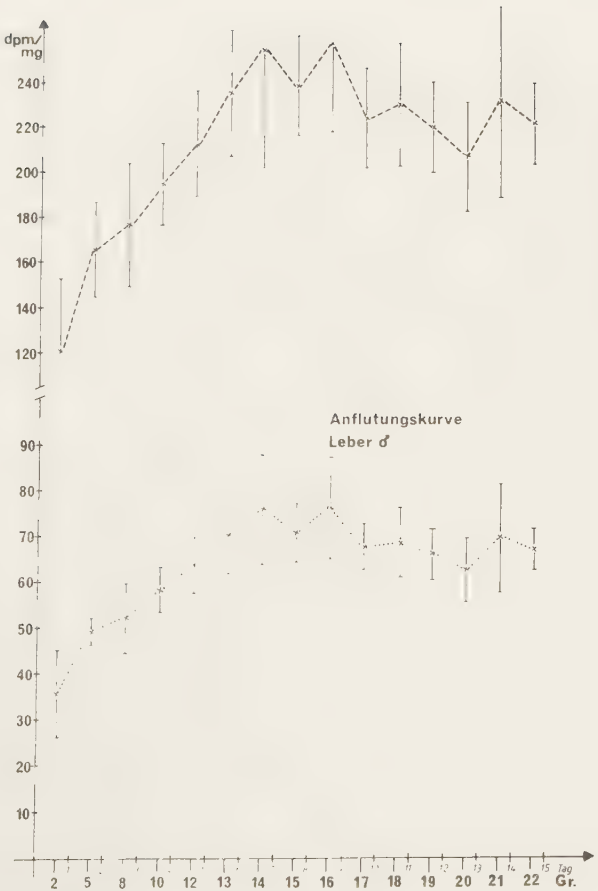

dpm/
mg
240
220
200
180
160
140
120
Anflutungskurve
Leber ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Tag
Gr.

Abb. 12

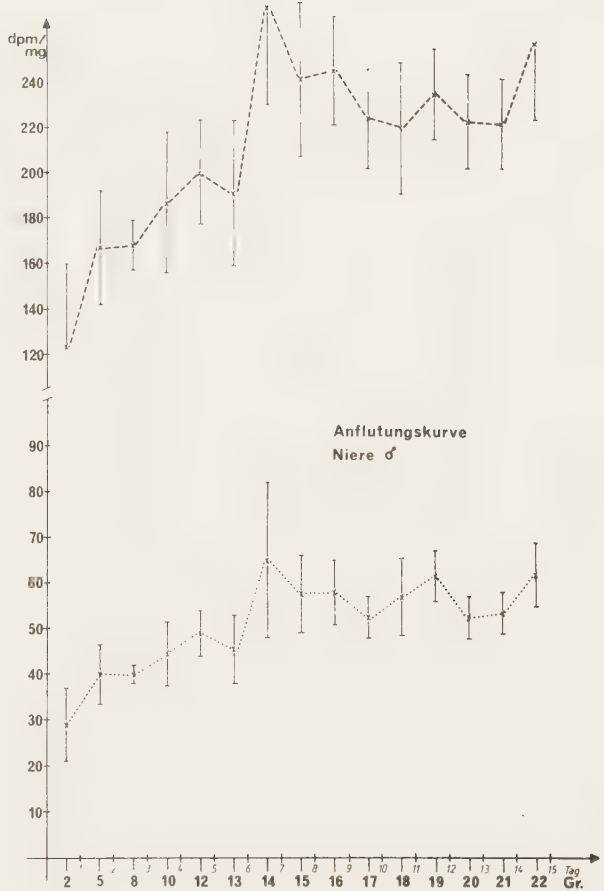

dpm/
mg
240
220
200
180
160
140
120
Anflutungskurve
Niere ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Tag
Gr.

Abb. 13

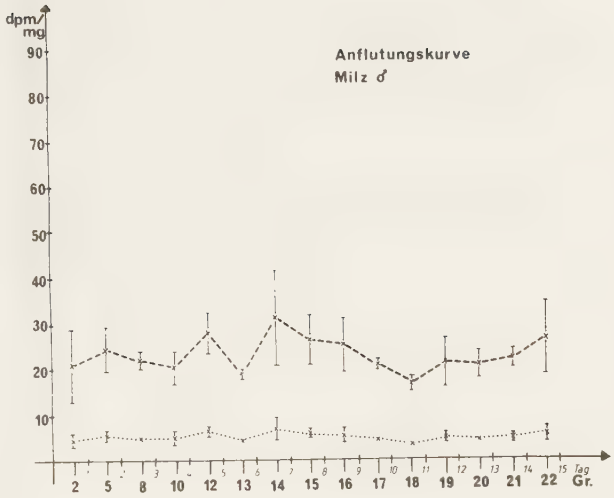

dpm/mg
Anflutungskurve
Milz ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 14

dpm/mg
Anflutungskurve
Fett ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 15

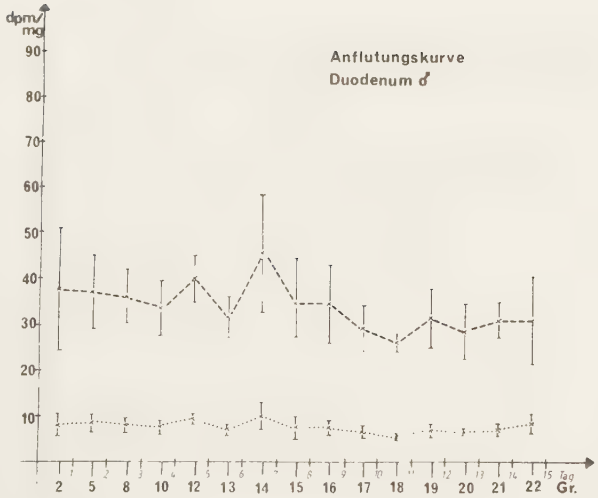

dpm/mg
Anflutungskurve
Duodenum ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 16

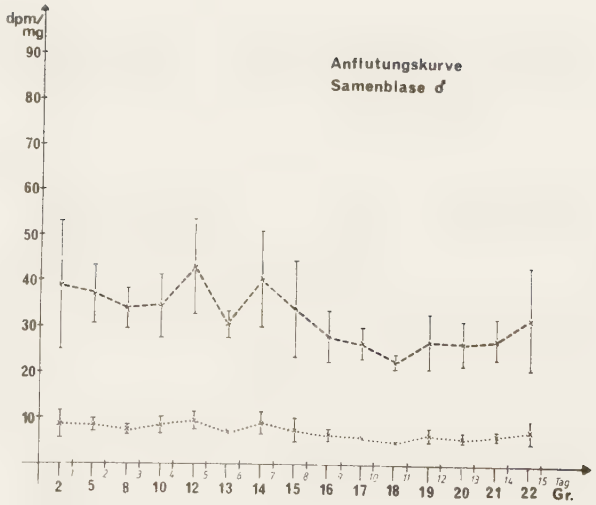

dpm/mg
Anflutungskurve
Samenblase ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 17

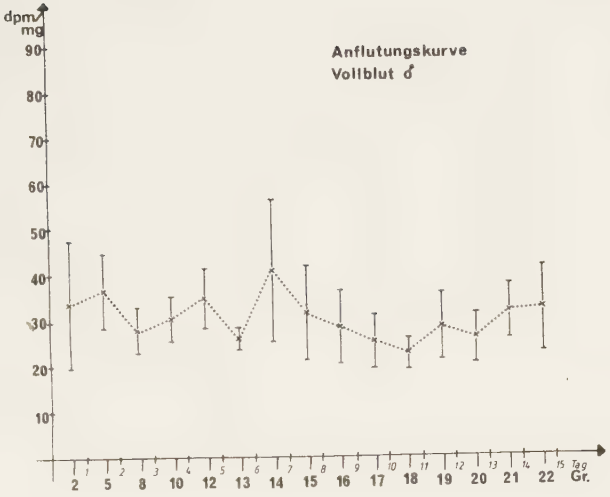

dpm/mg
Anflutungskurve
Vollblut ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Tag
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.

Abb. 18

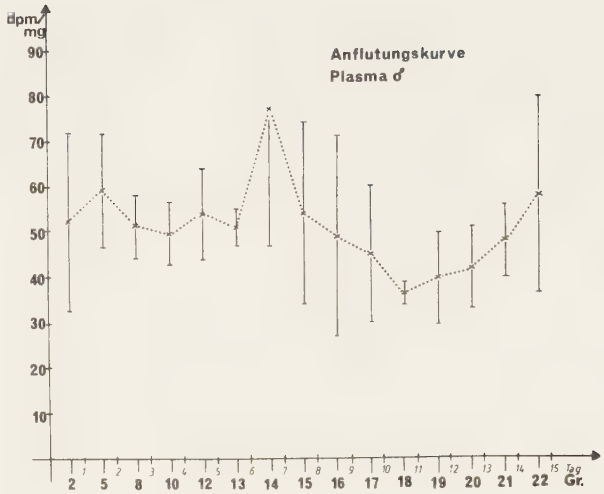

dpm/mg
Anflutungskurve
Plasma ♂
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Tag
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.

Abb. 19

Die Interpretation der Anflutungskurven in den dargestellten Geweben ergibt über den gesamten Zeitraum keine nennenswerten Aktivitätsveränderungen. Das Konzentrations-Plateau ist bereits am 1. Tag erreicht und weist nur die in biologischen Versuchen unvermeidbaren Schwankungen auf. Eine Kumulation ist also in diesen Geweben nicht festzustellen. Das gleiche Bild zeigt sich bei den übrigen, hier nicht dargestellten Geweben und Organen (Herz, Lunge, Magen, Colon, Muskel, Hoden, Schilddrüse, Hypophyse).

Auch in dieser Auswertung der Meßergebnisse wird somit deutlich, daß keine "kumulative" Affinität des "Gesamt-PCP" im Organismus zu einem bestimmten Kompartiment zu erkennen ist. Weder in den lipidhaltigen Strukturen, in den Verdauungsorganen, in der reich durchbluteten Milz, noch in den endokrinen Organen sind Anreicherungseffekte zu beobachten. Lediglich die Eliminationsorgane Leber und Niere heben sich deutlich heraus, da sie innerhalb von nur 7 Tagen nahezu eine Verdopplung der Aktivität aufweisen.

Die in den graphischen Darstellungen nicht abgebildeten "Morgen"- und "Abendwerte" (■ 3 bzw. ▲ 9 Stunden nach letztmaliger Applikation) zeigen einen deutlichen tageszeitlichen Abfall der Aktivität nach der morgendlichen Verabreichung von PCP.

Als typisches Beispiel sei der Konzentrationsverlauf in der Niere in den ersten 4 Tagen aufgezeichnet, bei dem die Kumulation der radioaktiven Substanzen deutlich hervortritt (Abb. 20).

In dem gegenüber Abb. 12 - 19 vergrößerten Maßstab sind nur dpm/mg Trockengewicht eingetragen. Am 4. Tag wurde morgens kein Kollektiv mehr getötet, so daß der dort zuoberst eingezeichnete Wert (Symbol●) den Mittagswert darstellt.

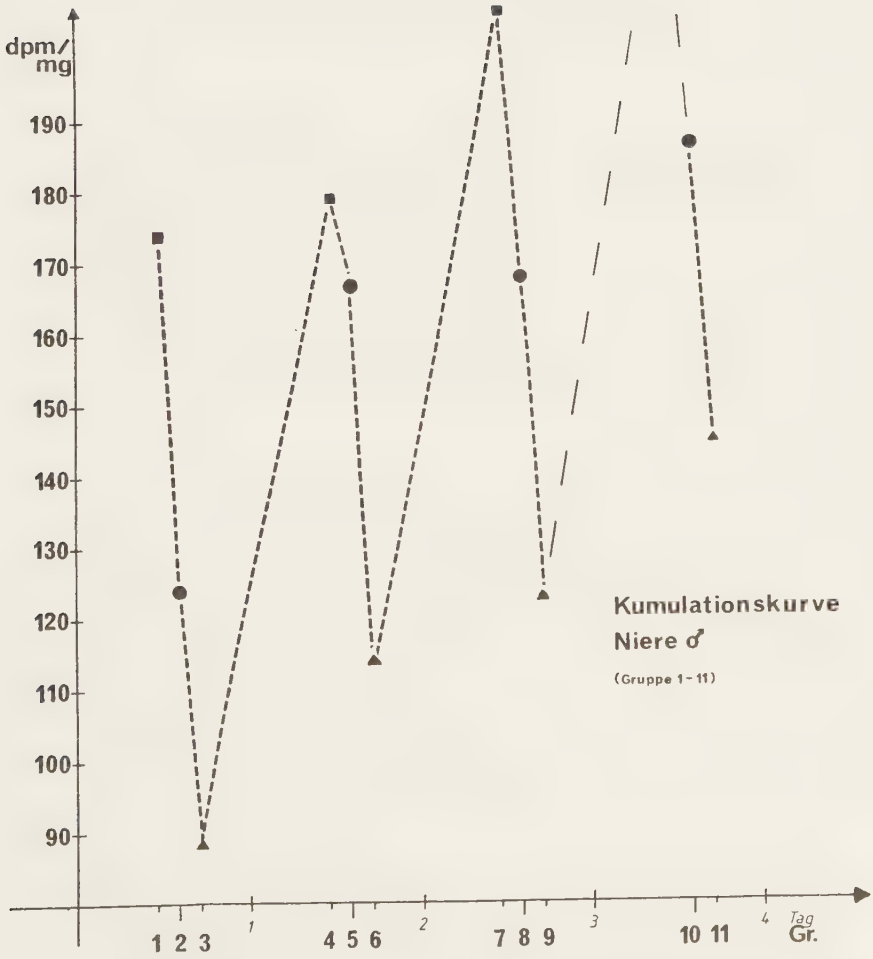

dpm/
mg
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
1 2 3
1
4 5 6
2
7 8 9
3
10 11
4
Tag
Gr.
Kumulationskurve
Niere ♂
(Gruppe 1-11)

Abb. 20

3.3. Untersuchungen zur relativen Organverteilung und der Eliminationsphase bei einmaliger Gabe von radioaktiv markiertem Pentachlorphenol an weiblichen Ratten

Das relativ hohe Aktivitätsniveau in den endokrinen Organen, besonders in Hoden und Samenblase, führte zu der Frage, ob es sich dabei um eine geschlechtsspezifische Anreicherung handelt, und ob ein ähnliches Konzentrationsniveau auch in den spezifisch weiblichen endokrinen Organen zu beobachten ist. Zudem war von Interesse, ob sich gegenüber der relativen Verteilung nach der wiederholten Applikation hier in der Organverteilung eine Veränderung zeigt oder diese im Verlauf der Untersuchung eintreten würde.

Gleichzeitig sollte mit dieser Untersuchung die Eliminationskinetik der Aktivität in den bereits bekannten Geweben und Organen ermittelt werden. Aus den Abklingkurven war weiterhin festzustellen, ob die Aktivität in irgendeinem Kompartiment länger verbleibt als nach den Anflutungskurven vermutbar wäre. Einen Anhaltspunkt bietet in diesem Zusammenhang z.B. die Untersuchung von LARSEN et al. (113), nach der noch nach 30 Tagen 20 % der verabreichten Aktivität im Körper verblieben sein sollen. Allerdings wurde dieser Wert nur durch eine Differenzrechnung von applizierter zu ausgeschiedener Aktivität bestimmt.

Im Versuch mit einmaliger ^{14}C-PCP-Applikation wurden 110 weibliche Ratten mit einem Anfangsgewicht von ca. 100 g eingesetzt. Die Tiere erhielten eine einzelne Dosis von 15 mg ^{14}C-PCP/kg KG intraperitoneal und wurden in den gleichen Zeitabständen, wie in der vorhergehenden Untersuchung (Abschnitt 3.2.) beschrieben, getötet (s. auch Lesezeichen). Die Organe wurden gewogen, gefriergetrocknet, für die Messung vorbereitet und die Aktivität bestimmt.

3.3.1. Vergleich der relativen Organverteilung bei männlichen und weiblichen Ratten

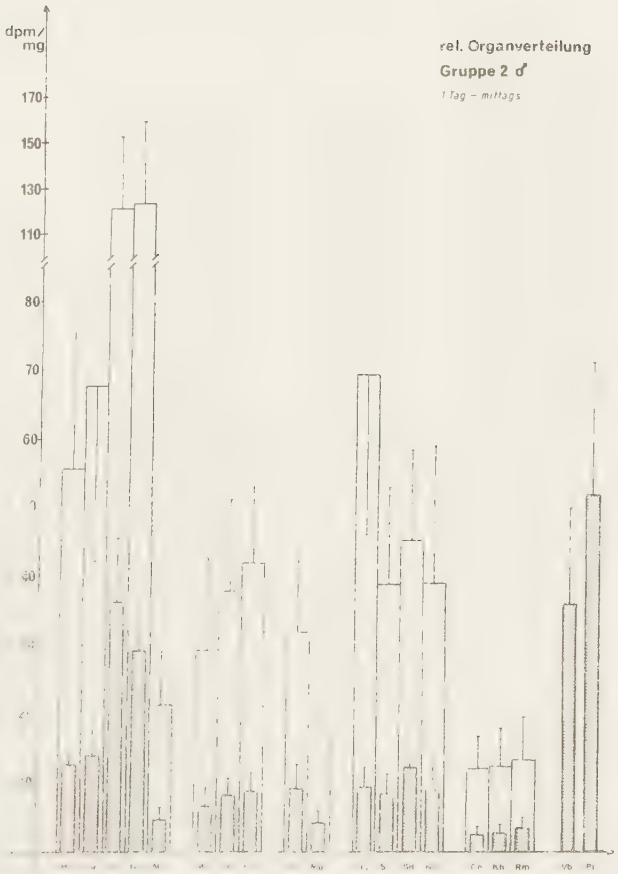
Zum direkten Vergleich der relativen Organverteilung zwischen den männlichen und weiblichen Ratten können verständlicherweise nur die Werte des ersten Tages herangezogen werden, da vom 2. Tag an die erneute Aktivitätszufuhr bei den weiblichen Tieren unterblieb.

Im tageszeitlichen Verlauf ist auch bei den weiblichen Ratten ein Aktivitätsabfall festzustellen. Als Beispiel sollen deshalb die Gruppen ♂2 und ♀2 miteinander verglichen werden (Abb. 21, 22).

Die Darstellungen zeigen die Ähnlichkeit in der Aktivitätsverteilung zwischen dem männlichen und dem weiblichen Kollektiv. Innerhalb, aber auch zwischen den einzelnen Gewebsgruppen, ist das Verteilungsverhältnis übereinstimmend. Überraschend ist die Tatsache, daß sich sogar in den geschlechtsspezifischen Reproduktionsorganen die Werte entsprechen, obwohl strukturell wie funktionell große Unterschiede bestehen. Auch das Konzentrationsgefälle im Gastrointestinaltrakt und im ZNS ist in der weiblichen Gruppe deutlich zu erkennen.

Weiterhin ist interessant, daß auch die absoluten Zahlenwerte nahezu identisch sind (Tab. 8). Besonders deutlich wird dies beim Vergleich des prozentualen Anteils eines jeden Organs an der gemessenen Gesamtaktivität/mg Trockengewicht.

Eine weitere Vergleichsmöglichkeit bietet die Gegenüberstellung des prozentualen Anteils eines jeden Organs an der applizierten Aktivität. Allerdings kann dieser Vergleich nur bei solchen Organen angewendet werden, die vollständig entnommen und gewogen werden konnten. Die Unterschiede, die sich bei dieser Betrachtungsweise zwischen Hoden/Uterus und


dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 2 ♂
1 Tag – mittags
170
150
130
110
80
70
60
Gh Kh Rm
Vb Pl

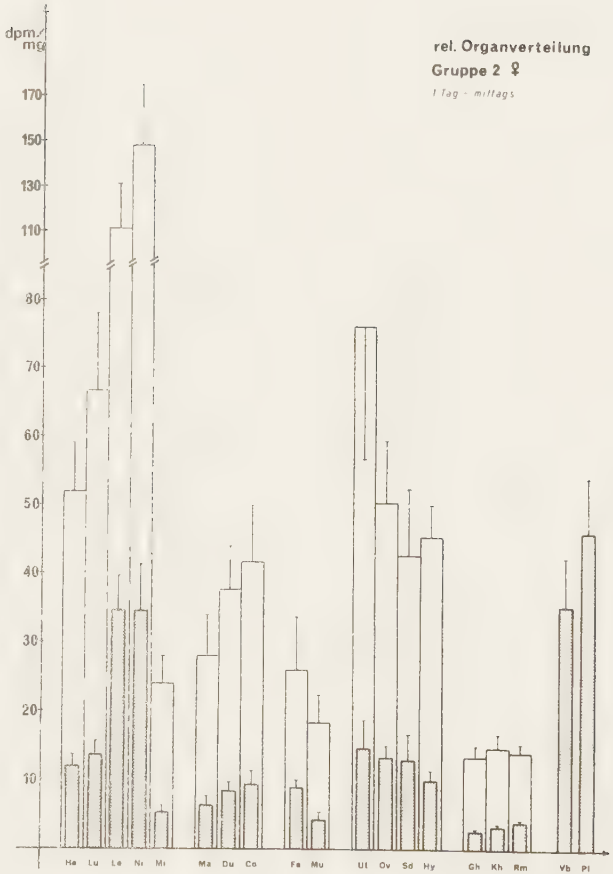

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 2 ♀
1 Tag - mittags
170
150
130
110
80
70
60
50
40
30
20
10
Ha Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ut Ov Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 22

Samenblase/Ovarien ergeben, sind auf das unterschiedliche Organgesamtgewicht zurückzuführen.

Organ	% der gemessenen Gesamtaktivität/mg TG		% der applizierten Dosis/Organ	
	♂	♀	♂	♀
Herz	6,42	5,87	0,20	0,19
Lunge	7,82	7,51	0,31	0,31
Leber	14,08	12,51	7,19	5,87
Niere	14,33	16,72	0,98	1,21
Milz	2,45	2,74	0,07	0,07
Magen	3,38	3,21	0,17	0,15
Duodenum	4,37	4,26		
Colon	4,85	4,71		
Fett	3,70	2,94		
Muskel	2,03	2,06		
Hoden/Uterus	8,02	8,58	0,49	0,16
Samenblase/Ovarien	4,50	5,68	0,05	0,02
Schilddrüse	5,25	4,82	0,004	0,005
Hypophyse	4,52	5,11	0,001	0,002
Großhirn	1,40	1,50	0,09	0,13
Kleinhirn	1,43	1,65	0,02	0,03
Rückenmark	1,54	1,56		
Vollblut	3,89	4,00		
Plasma	6,01	5,22		
	100 %	100 %		
	= 863,34	885,32 dpm/mg		
	= Gesamtaktivität aller aufgeführten Organe pro mg			

Tab. 8: Vergleich der relativen Aktivität in den Einzelorganen bei männlichen und weiblichen Ratten (Gruppe 2) nach einmaliger Applikation von 15 mg ^{14}C-PCP/kg KG

3.3.2. Änderung der relativen Organverteilung

Wie einleitend bereits erwähnt, war zu prüfen, ob aus irgendwelchen Geweben die Aktivität verhältnismäßig langsamer ausgeschieden wird als aus den übrigen Kompartimenten, ob sich folglich das Verteilungsverhältnis im Laufe des Eliminationsprozesses ändert. Die Beantwortung dieser Frage läßt sich durch Gegenüberstellung der Organverteilung an den einzelnen Versuchstagen ermitteln.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die gleichen Gruppen wie in Abschnitt 3.2.2. dargestellt:

Gruppe 1, 2 und 3 (Abb. 23 - 25) zur Verdeutlichung des tageszeitlichen Konzentrationsabfalls und dann folgend die Gruppen 5, 8, 10, 12, 15, 18, 22 (Abb. 26 - 32) als Beispiel für den Konzentrationsabfall im Verlauf der Untersuchung.

Um bei den letztgenannten Gruppen (5, 8, 10, 12, 15, 18, 22) auch im unteren Aktivitätsbereich Konzentrationsschwankungen sichtbar zu machen, wurde eine Darstellung in doppeltem Maßstab gewählt. Aus dem unteren Teil der Zeichnung sind also vor allem diejenigen Konzentrationswerte abzulesen, die unterhalb von 1 dpm/mg liegen.

Darauf hinzuweisen ist noch, daß aufgrund des niedrigen Organgewichts und der stetig abnehmenden Aktivität vom 6. Tag an jeweils Schilddrüse, Hypophyse und Ovarien einer Gruppe vor dem Auflösen und Messen gepoolt wurden und demzufolge keine Standardabweichung errechnet werden konnte.

Aus den Abbildungen 23 - 32 wird deutlich, daß mit Abnahme der Gesamtaktivität in den Organen eine Verschiebung des Verteilungsverhältnisses verbunden ist. Nach dem auch bei den männlichen Tieren beobachteten schnellen Konzentrationsabfall während des 1. Tages ist die Aktivitätselimination in den folgenden Tagen in allen Organen erheblich verlangsamt, so daß bei Versuchsende (nach 15 Tagen) lediglich im ZNS, im

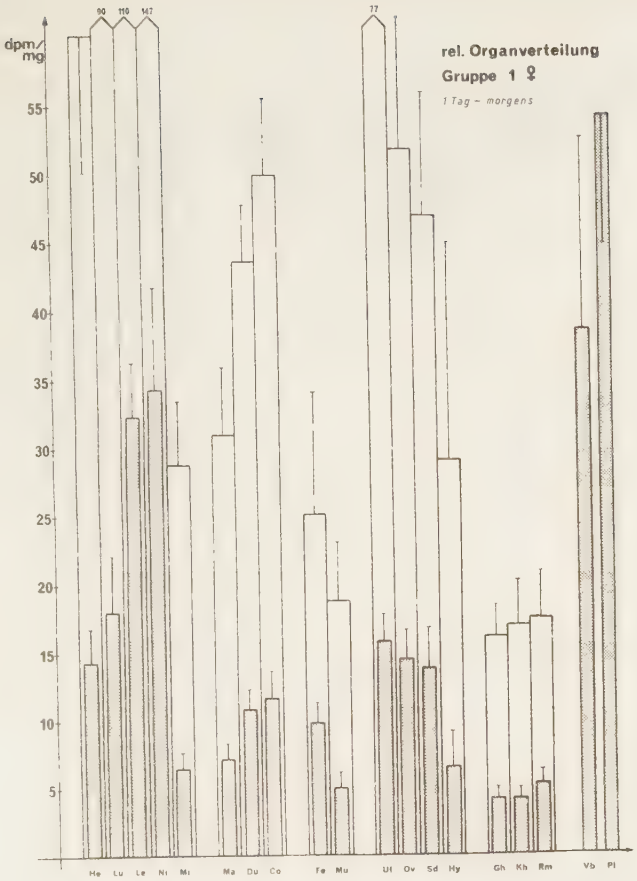

rel. Organverteilung
Gruppe 1 ♀
1 Tag – morgens
dpm/mg
90
116
147
77
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ut Ov Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 23

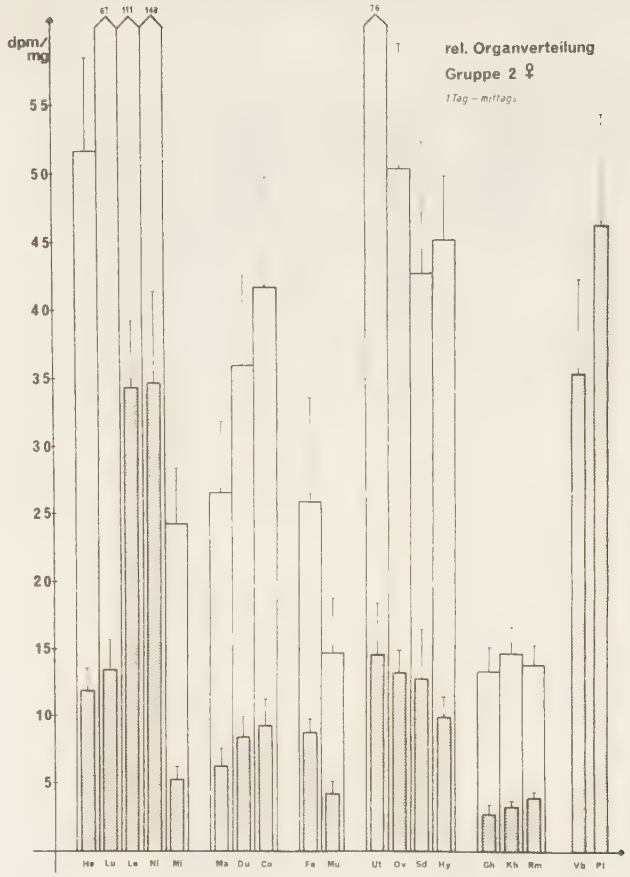

rel. Organverteilung
Gruppe 2 ♀
1 Tag – mittags
dpm/mg
67
111
148
76
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
He Lu Le Ni Mi
Ma Du Co
Fe Mu
Ut Ov Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 24

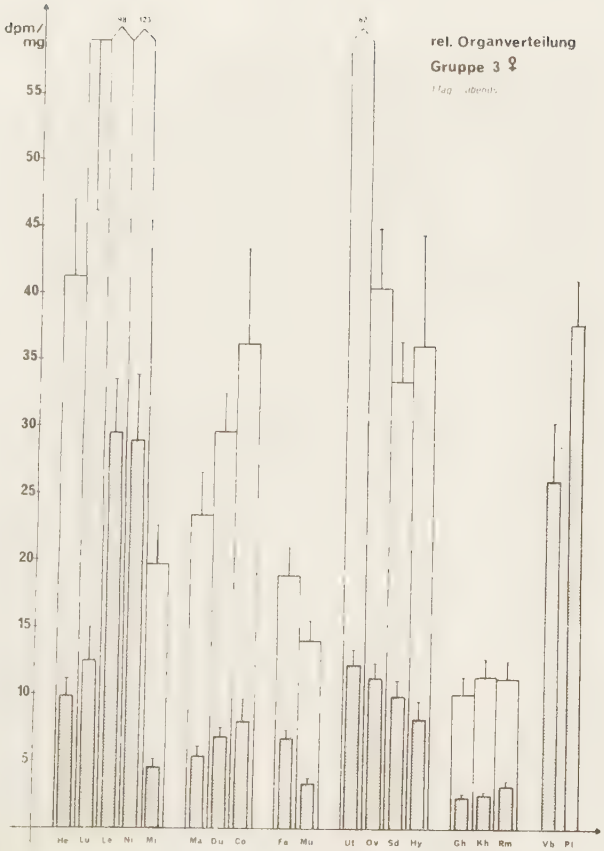

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 3 ♀
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
He Lu Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ut Ov Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 25

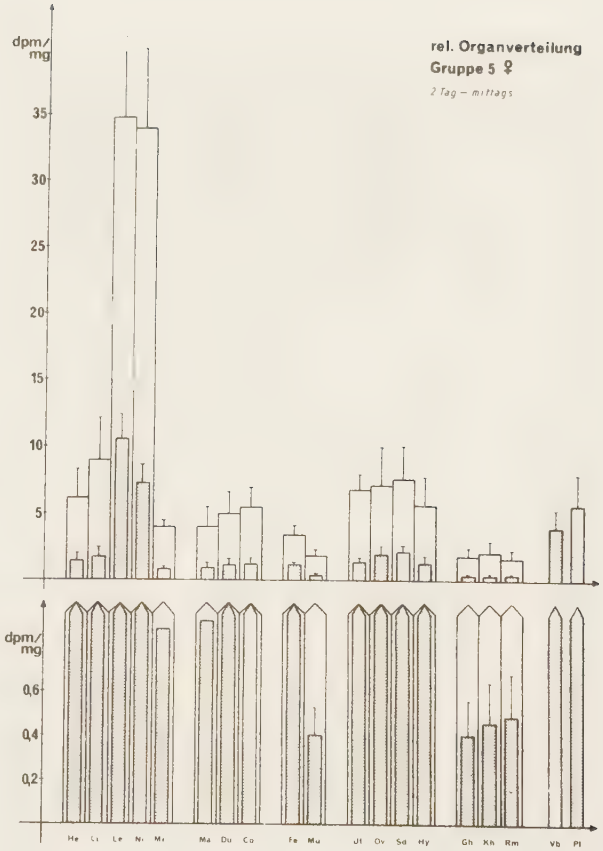

dpm/mg
rel. Organverteilung
Gruppe 5 ♀
2 Tag – mittags
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
He Li Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ut Ov Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 26

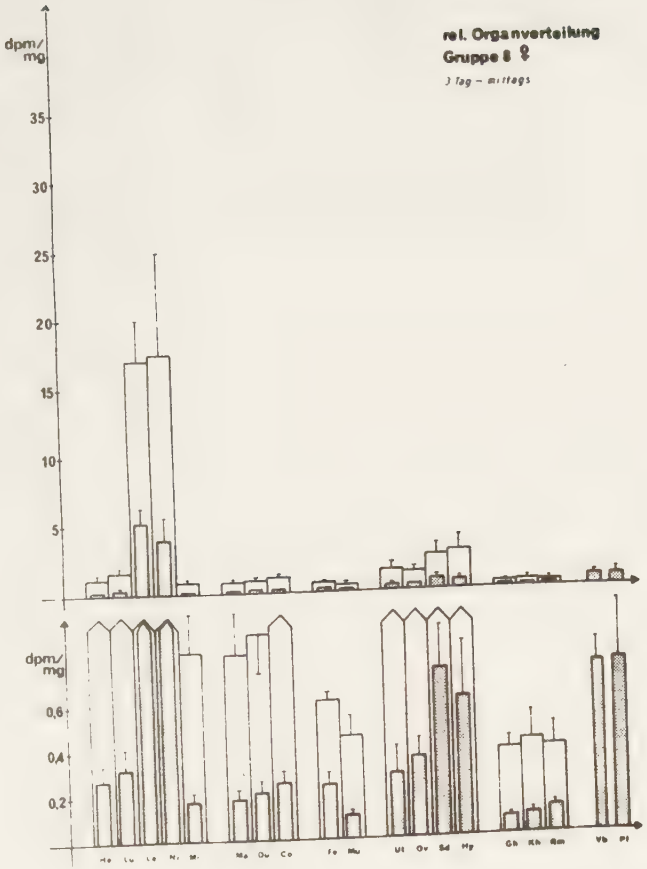

rel. Organverteilung
Gruppe 8 ♀
3 Tag – mittags
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
Ma Du Co
Fo Mu
Ut Ov Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 27

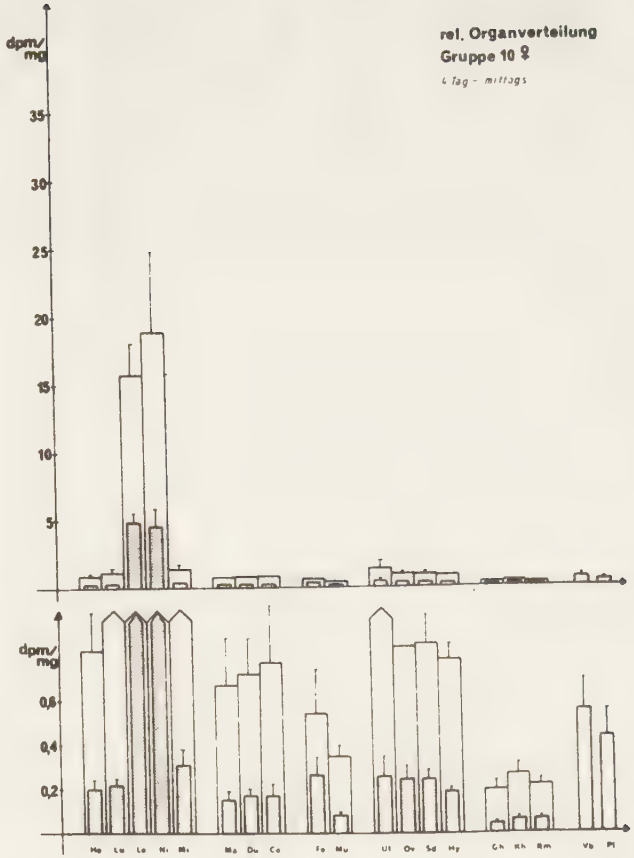

rel. Organverteilung
Gruppe 10 ♀
4 Tag – mittags
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
Ma Du Co
Fo Mu
Ut Ov Sd Hy
Gh Kh Rm
Vb Pl

Abb. 28

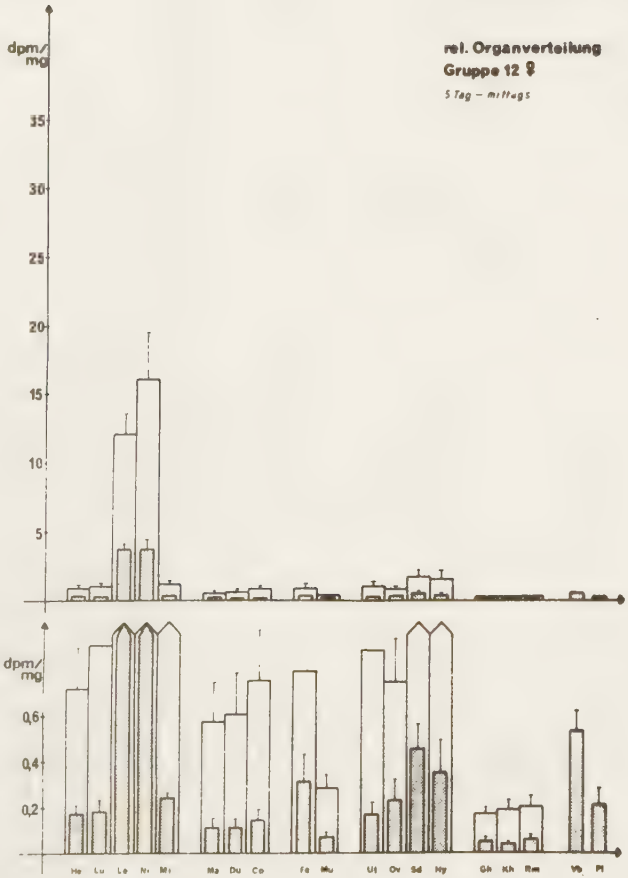

rel. Organverteilung
Gruppe 12 ♀
5 Tag – mittags
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
He Lu Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ut Ov Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 29

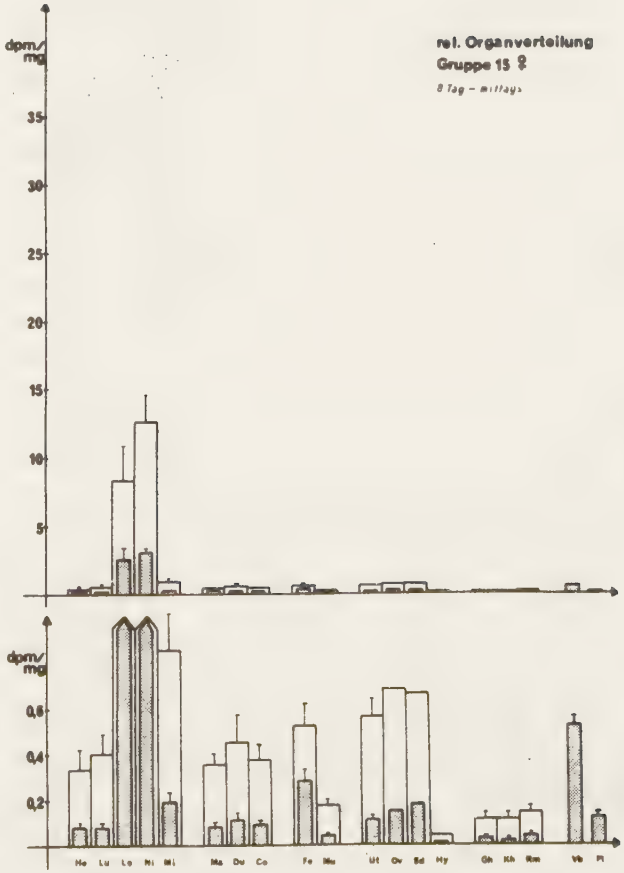

rel. Organverteilung
Gruppe 13 ♀
8 Tag – mittags
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
He Lu Le Ni Mi Ma Du Co Fe Mu Ut Ov Sd Hy Gh Kh Rm Vb Pl

Abb. 30

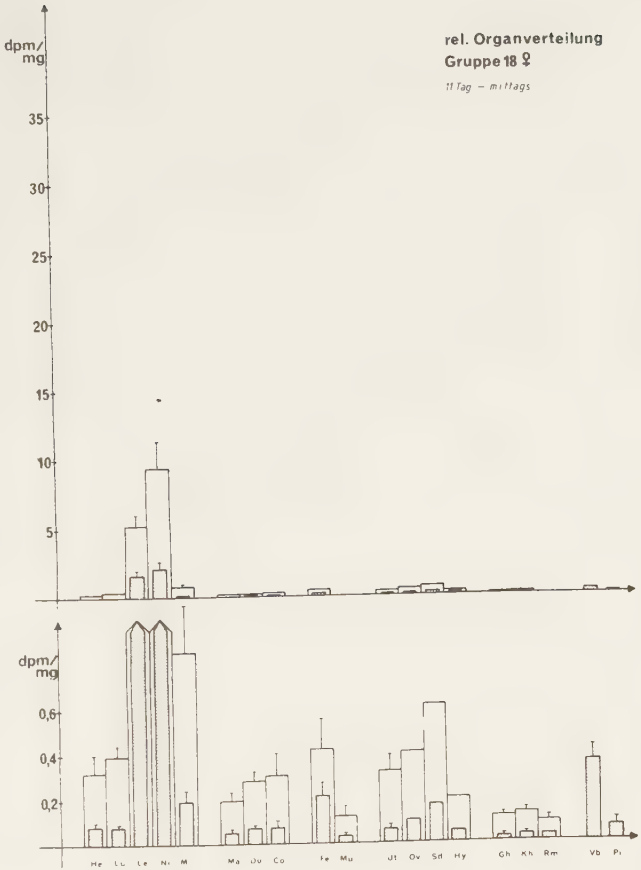

rel. Organverteilung
Gruppe 18 ♀
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
He
Le
Ne
M
Ma
Co
Fe
Mu
Ut
Ov
Sd
Hy
Gh
Kh
Rm
Vb
Pl

Abb. 31

rel. Organverteilung
Gruppe 22 ♀
dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
Ma
Fe
Mu
Ov
Hy
Gh
Kh
Rm
Vb
Pl

Abb. 32

Muskel, im Plasma sowie mit Einschränkung auch in Schilddrüse und Hypophyse das Niveau der Nullkontrollen erreicht wird.

Die Werte von Schilddrüse und Hypophyse sind allerdings nur beschränkt aussagekräftig, da die Organgesamtgewichte, trotz Poolens, nur ca. 9,8 bzw. 7,4 mg betrugen und somit wegen der damit verbundenen Meßungenauigkeit am Versuchsende keine deutliche Differenzierung gegenüber den Leermessungen mehr zuließen.

Die übrigen Gewebe und Organe zeigen noch deutlich meßbare, über dem Aktivitätsleerwert liegende Konzentrationen von PCP und seinen Metaboliten.

Eindeutig ist festzustellen, daß die Eliminationsgeschwindigkeit nicht in allen Strukturen gleich groß ist. Die Interpretation der dargestellten Organverteilung zeigt in der Milz eine Restaktivität, die in Relation zu den übrigen Organen sehr viel langsamer abnimmt und zum Schluß nach Niere, Leber und Vollblut sogar den nächst höchsten Wert aufweist.

Überraschend und sehr deutlich ist auch die Konzentrationsumkehr in Vollblut und Plasma, die schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt, nämlich vom 3. zum 4. Tag (Abb. 27 und 28) stattfindet. War anfangs die Plasma-Aktivität höher als die im Vollblut, so vermindert sie sich im Plasma jedoch sehr viel schneller, so daß der Aktivitätswert am 15. Tag nur noch etwa 25 % von dem des Vollbluts ausmacht. Das Vollblut selbst enthält in der 2. Hälfte der Untersuchungsperiode das dritthöchste Aktivitätsniveau überhaupt.

Unter Berücksichtigung der Funktion der Milz und der Zusammensetzung des Vollbluts aus Plasma und Blutzellfraktion läßt sich eine mögliche Erklärung für den oben beschriebenen Sachverhalt diskutieren. Die Milz gilt als Blutspeicher des Körpers. In ihr werden die Erythrozyten auf ihren Abbau vorbereitet, und sie besitzt - wie alle lymphoretikulären Organe -

die Fähigkeit, Lymphozyten und andere der Infektabwehr dienende Zellen zu bilden. Die Milz enthält neben einem ohnehin erhöhten Blutvolumen folglich einen überdurchschnittlich großen Anteil an Blutzellen.

Das Rattenvollblut hat einen, in diesen Untersuchungen gemessenen Hämatokrit von etwa 50 Vol%, besteht also zu 50 Vol% aus der Blutzellfraktion, dessen genaue Zusammensetzung in Abschnitt 3.1. wiedergegeben ist.

Im Hinblick auf diese physiologischen Gegebenheiten läßt sich ableiten, daß PCP und/oder seine Metabolite eine besondere Affinität zu einem Zellanteil der Blutzellfraktion besitzen, dessen Bindungskapazität - obwohl die Aktivität dort fest gebunden ist - sehr schnell überschritten ist, so daß im mittleren Aktivitätsbereich bereits die Konzentration im Plasma - als Transportvehikel - die des Vollbluts übersteigt. Aus dem gleichen Grund erreicht der Aktivitätswert in der Milz ein relativ niedriges Niveau, das bei akuter Applikation zwar überschritten wird, aber nach Beendigung der Aktivitätszufuhr nur langsam absinkt.

Auch der Aktivitätsabfall im Fettgewebe stellt sich nicht gleichmäßig dar. Während das Aktivitätsniveau in den ersten 2 Tagen - wie in allen Organen - recht schnell sinkt, bleibt es vom 3. Tag an in einem verhältnismäßig hohen Bereich, der sich nur langsam verringert.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte daraus abgeleitet werden, daß im Organismus aus dem PCP ein Metabolit entsteht, der stärkere lipophile Eigenschaften hat, aber nur in geringem Umfang gebildet wird, so daß er bei dem anfänglich hohen Aktivitätsniveau keinen Einfluß auf das Verteilungsverhältnis hat und erst mit abnehmender Gesamtaktivität in diesem Gewebe höhere Priorität gewinnt.

Weiterhin ist eine Umkehr der Verteilung in Leber und Niere zu beobachten, die im Verlauf der Untersuchung bei Betrachtung der Aktivität/mg Trockengewicht immer deutlicher hervortritt.

Berechnet auf das Frischgewicht ist dieser Unterschied allerdings weniger stark ausgeprägt, was, wie bereits erläutert, auf den verschieden hohen Wassergehalt von Leber und Niere zurückgeführt werden kann. In den sich anschließenden pharmakokinetischen Berechnungen ist dieser Effekt der Verteilungsumkehr noch eindeutiger zu erkennen. Die Ursachen hierfür sind wahrscheinlich in den morphologischen und funktionellen Unterschieden von Leber und Niere zu suchen.

Bei der Leber handelt es sich um ein homogen strukturiertes Gewebe, bei dem eine einheitliche Affinität der Einzelzellen erwartet werden kann. Demgegenüber handelt es sich bei der Niere um ein wesentlich komplexer aufgebautes Gewebe, dessen verschiedene Zelltypen möglicherweise eine unterschiedlich starke Affinität zum PCP oder seinen Metaboliten haben.

3.3.3. Darstellung der Aktivitätsänderung in den Einzelorganen

Wie bei den Untersuchungen an männlichen Ratten sind auch die Ergebnisse der Konzentrationsverläufe in den Einzelorganen nach einmaliger Applikation bei weiblichen Tieren dargestellt, um die jeweilige Eliminationsgeschwindigkeit zu verdeutlichen (Abb. 33 - 40). Im Gegensatz zur Versuchsdurchführung mit männlichen Tieren und Mehrfachapplikation ergaben sich bei den weiblichen Ratten die für die weitere Diskussion sehr interessanten Abklingkurven in den Einzelorganen nach Einmalzufuhr von ^{14}C-PCP.

Die Gegenüberstellung der Abklingkurven von Leber und Niere (Abb. 33, 34) zeigt deutlich, daß die Elimination aus der Leber sehr viel schneller erfolgt als aus der Niere, und ihr Aktivitätswert am Ende deutlich unter dem der Niere liegt.

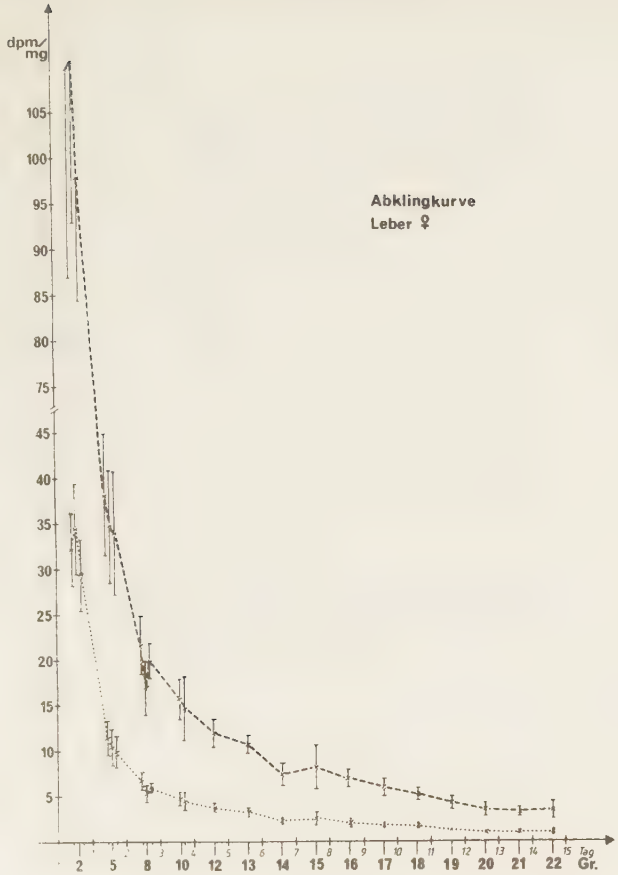

dpm/mg
Abklingkurve
Leber ♀
Tag
Gr.

Abb. 33

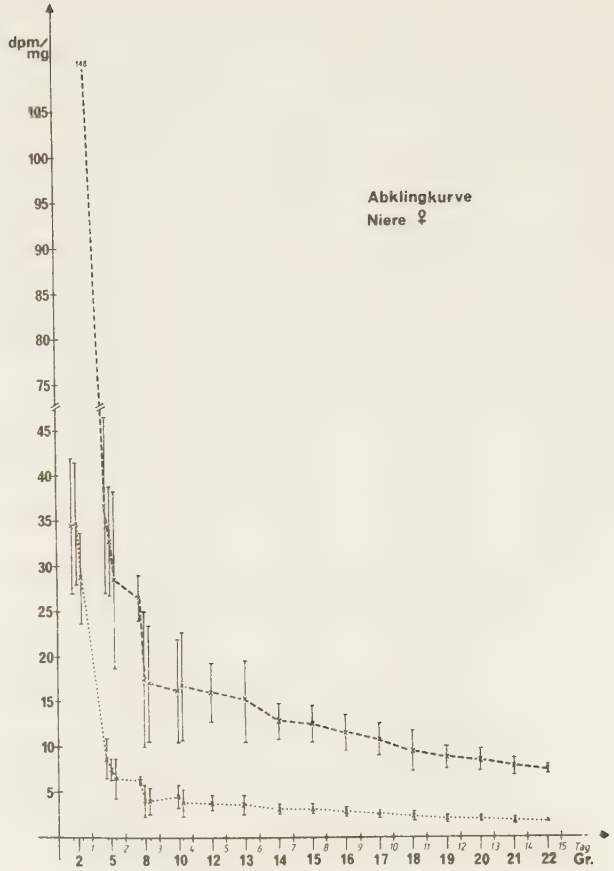

dpm/mg
Abklingkurve
Niere ♀
Tag
Gr.

Abb. 34

Schon vom 3. Tag an verringert sich die Eliminationsgeschwindigkeit in beiden Organen, so daß auch am Ende der Meßperiode noch nicht das Niveau der Nullkontrollen erreicht wird.

Die Abklingkurven der übrigen Organe zeigen z.T. ein ähnliches Bild. Eine Darstellung erfolgt am Beispiel von Fett, Milz, Duodenum, Ovarien, Vollblut und Plasma (Abb. 35 - 40).

Auch hier wurde wegen der geringen Restaktivität in den letzten Tagen in den Abbildungen eine Darstellung in zwei verschiedenen Maßstäben gewählt. Im jeweils unteren Teil der Zeichnung sind die Aktivitäten unter 1 dpm/mg mit ca. 15fach gedehnter Ordinate angegeben. In der linken unteren Ecke sind die Nullwerte für das Frisch- (┼┼┼┼) und Trockengewicht (┤·┤·┤·┤·┤·┤) mit den dazugehörigen Standardabweichungen eingezeichnet.

Wie bei den Organen Leber und Niere ist auch bei diesen Abklingkurven die Änderung des Konzentrationsabfalls nach den ersten 2 - 3 Tagen deutlich zu erkennen und darüberhinaus die verschieden großen Eliminationsgeschwindigkeiten im zweiten Teil der Kurve.

Während im Plasma etwa vom 12. Tag an der Wert der Nullkontrollen erreicht zu sein scheint, vermindert sich die Konzentration in Vollblut, Ovarien und Fett nur langsam. Ähnliche Eliminationskurven wie das Plasma zeigen die hier nicht abgebildeten Strukturen: Muskel, Großhirn, Kleinhirn, Rückenmark, Uterus, Schilddrüse und Hypophyse. Ähnlich wie Vollblut, Fett, Ovarien und Duodenum verhalten sich Leber, Niere, Herz, Lunge, Magen und Colon. Eine Gegenüberstellung von gemessener Aktivität in den Organen der Gruppe 22 mit den entsprechenden Nullwerten ergab für Plasma, Muskel, Uterus und ZNS keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Kontrollen. Die Aktivität in allen übrigen Organen liegt noch signifikant ($p < 0{,}005$) über den zugehörigen Nullwerten.

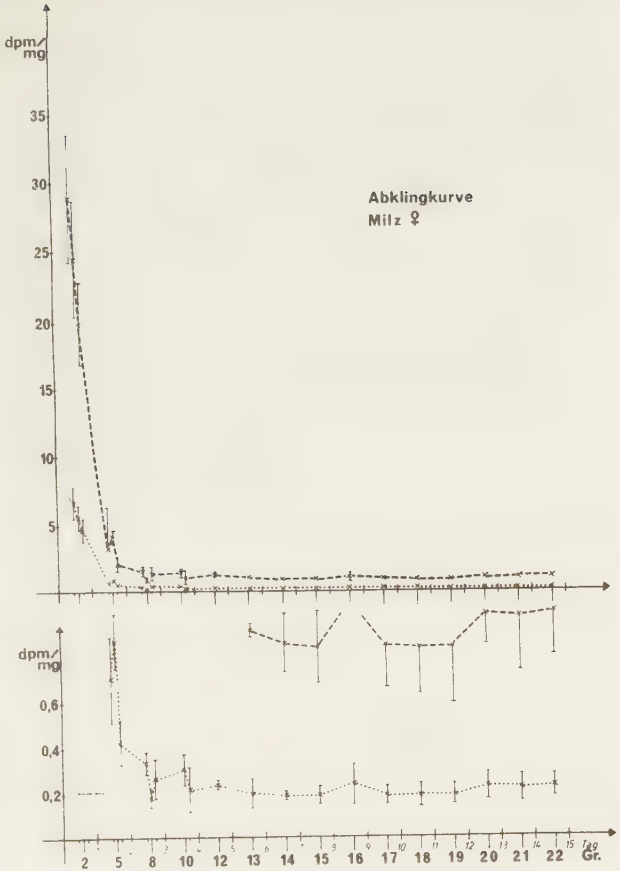

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Milz ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 35

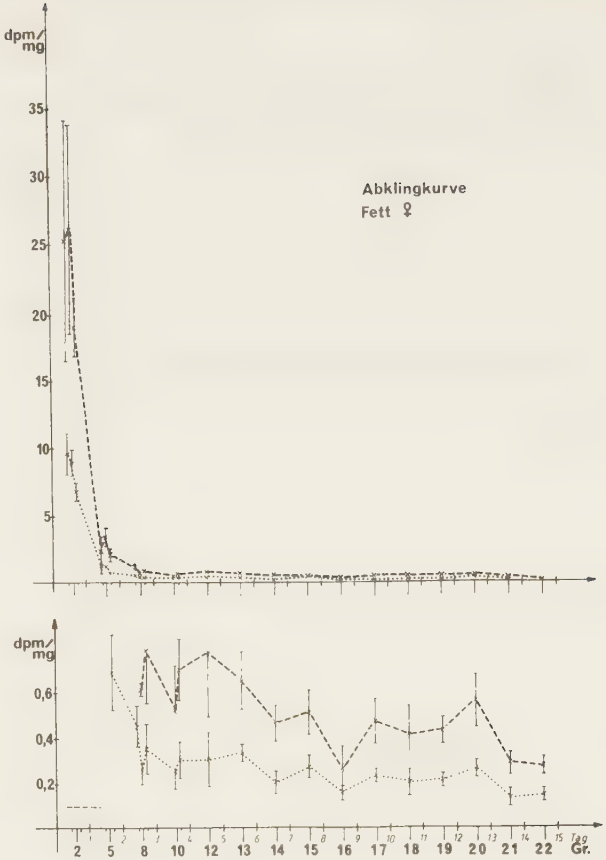

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Fett ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 36

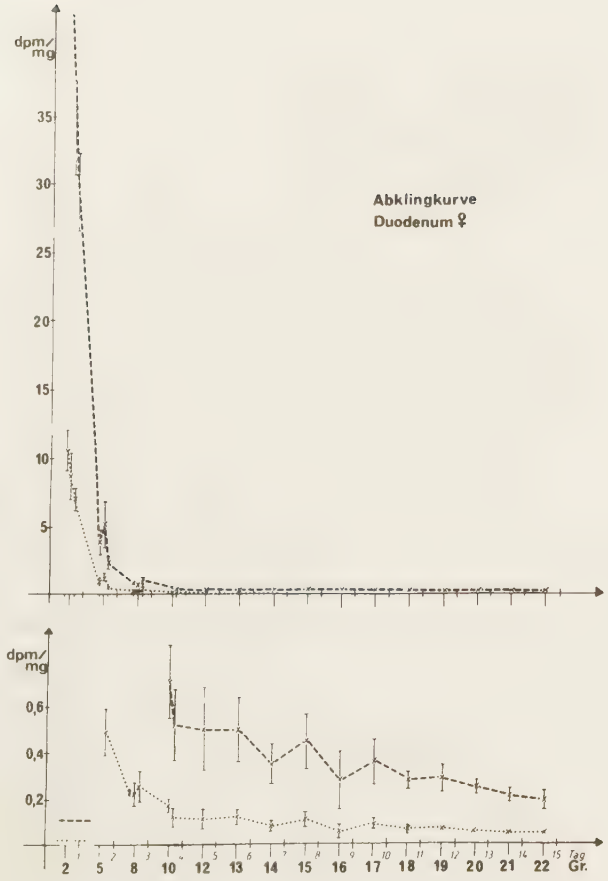

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Duodenum ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Tag Gr.

Abb. 37

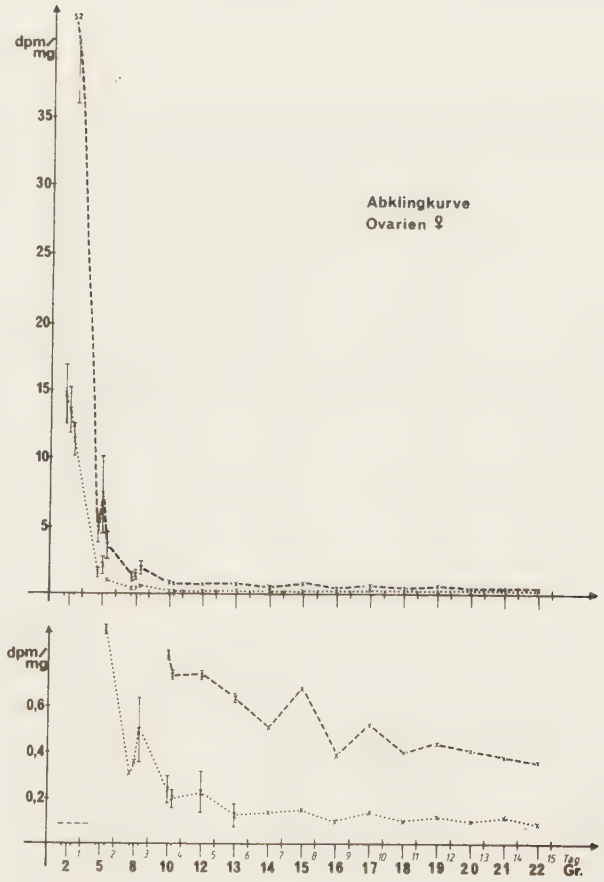

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Ovarien ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Tag Gr.

Abb. 38

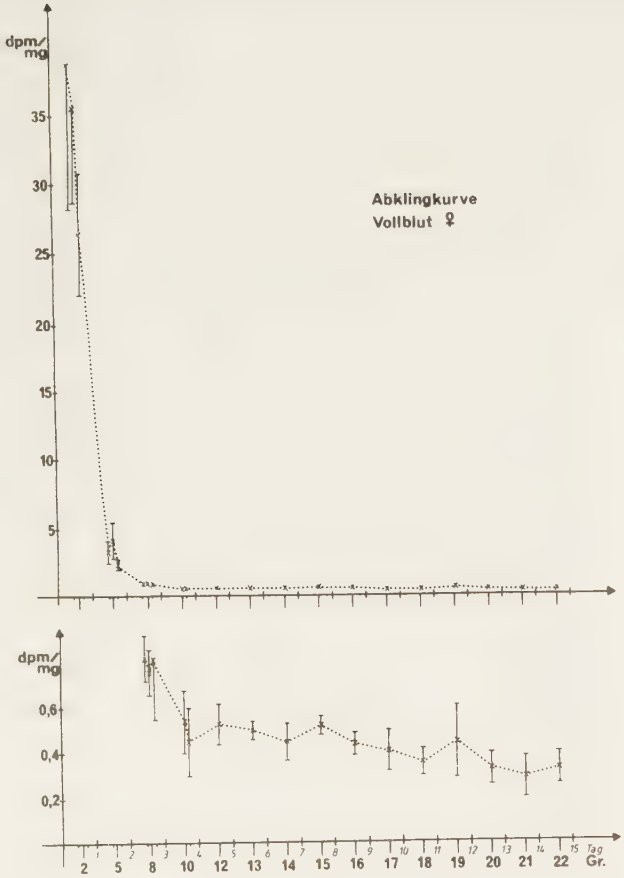

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Vollblut ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 39

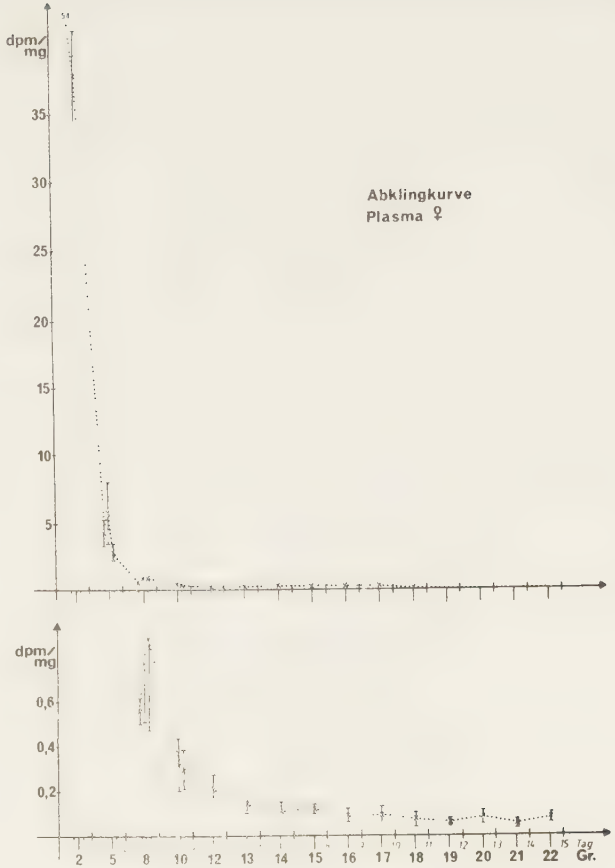

dpm/mg
35
30
25
20
15
10
5
Abklingkurve
Plasma ♀
dpm/mg
0,6
0,4
0,2
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Gr.
Tag

Abb. 40

Als besonders interessant stellt sich die Milz dar: Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Matrices zeigt die Aktivität etwa vom 11. Tag an einen nahezu konstanten, deutlich über dem Nullniveau liegenden Wert. Es ist zu diskutieren, ob eine wesentlich über den 15. Tag hinausgehende Messung die Milz als Speicherorgan für PCP und/oder seine Metaboliten herausstellen würde. Aus der Extrapolation der vorliegenden Kurven kann geschlossen werden, daß die Restaktivität in der Milz schließlich die in den übrigen Organen übertreffen würde.

Als Ergebnis dieses Untersuchungsabschnitts läßt sich ein vergleichbares Verteilungsmuster nach einmaliger Applikation bei männlichen und weiblichen Tieren herausstellen, das sogar das geschlechtsspezifische Endokrinium mit einschließt. Zudem wird deutlich, daß die Elimination der Aktivität nicht den nach den Anflutungskurven zu erwartenden Verlauf genommen hat.

Schon zwei Tage nach der einmaligen Applikation verschiebt sich die relative Organverteilung, um am Ende des Beobachtungszeitraumes ein anderes Verteilungsmuster zu zeigen. Lediglich Leber, Niere, Vollblut und Milz weisen nach 15 Tagen noch nennenswert über dem Nullniveau liegende Aktivitätswerte auf.

Die mathematische Interpretation der hier gewonnenen Ergebnisse läßt eine Berechnung der biologischen Halbwertszeit für den 1. und 2. Teil der Kurven zu, die im Abschnitt 3.5. dargestellt wird.

3.4. Autoradiographische Untersuchungen

Ergänzende Hinweise zur Verteilung der Aktivität kann die autoradiographische Darstellung markierter Substanzen in den verschiedenen Organen liefern. Zusätzlich zu den bereits dargestellten Untersuchungen wurde auch diese Methodik herangezogen.

Neben einer umfassenden Gesamtübersicht lassen sich wertvolle Informationen über die Aktivitätsverteilung in Organen gewinnen, die nicht in Einzelmessungen erfaßt wurden - wie z.B. Knochen, Knochenmark, Haut, Zähne etc. Außerdem lassen sich Aussagen über die unterschiedliche Verteilung der Aktivität in verschiedenen, spezifischen Strukturen eines Einzelorgans machen, wie z.B. in den strukturell nicht einheitlichen Organen Niere, Herz sowie ZNS, die bei der Szintillationsmessung aus dem Gesamthomogenisat bestimmt wurde.

Für diese Untersuchung wurde je eine weibliche und eine männliche Ratte 27 Stunden (≙ der Gruppe 4 nach einmaliger Applikation) und eine weitere männliche Ratte 51 Stunden (≙ der Gruppe 7 nach einmaliger Applikation) getötet. Vom Rücken aus beginnend wurde kontinuierlich längs geschnitten. Die Abbildungen (41 - 49) zeigen die Aktivitätsverteilung in drei verschiedenen Schnittebenen durch das jeweilige Tier.

Zur besseren Übersicht werden zuerst die entsprechenden Autoradiogramme der 27-Stunden-Tiere gegenübergestellt und besprochen. Die Bilder wurden im Umkehrkontaktverfahren belichtet, so daß auf den Abbildungen die natürliche Größe der Tiere wiedergegeben ist, und die durch die Aktivität auf dem Röntgenfilm hervorgerufenen Schwärzungen auch auf den Bildern als dunkle Flecken zu erkennen sind. Die Lage der Organe wurde durch direkten Vergleich der konservierten Dünnschnitte mit dem Film, sowie durch Beobachtung und Zuordnung bereits während des Anfertigens der Schnitte ermittelt.

Schnitt 1 *(männliches und weibliches Tier 27 Stunden nach Applikation, Abb. 41 und 42)*

Angeschnitten sind in dieser Ebene: Großhirn, Kleinhirn, Rükkenmark, Lunge, Leber, Niere, Nebenniere, Magen, Milz, Muskel, Fett, Knochen, Knochenmark, Haut, Fell sowie bei dem weiblichen Tier die Ovarien.

Aktivität zeigen vor allem Leber und Niere. Die Umrisse des Tieres sowie die Schädel- und Beckenknochen sind deutlich zu erkennen. Daneben stellen sich die Lungenflügel und bei der weiblichen Ratte zudem noch die Ovarien als Schatten dar. In den Magenwandungen, im ZNS, im Muskel, im Fett, in den Nebennieren und in der Milz ist demgegenüber keine erhöhte Aktivität zu erkennen.

Schnitt 2 *(Abb. 43 und 44)*

Auf diesem Dünnschnitt sind zu sehen: Großhirn, Augen, Lunge, Leber, Milz, Magen, Duodenum, Muskel, Fett, Fell, Haut, Knochen und Uterus.

Der Film weist wiederum die höchste Aktivität in der Leber auf. Der Darminhalt setzt sich als dunkle Areale vom Untergrund ab, ein zusätzlicher Anhaltspunkt dafür, daß PCP einem enterohepatischen Kreislauf unterworfen ist.

Daneben zeigen Lunge, Vollblut und Ovarien etwa den gleichen Schwärzungsgrad. Außerdem sind auch hier wieder deutlich die Konturen der Tiere sowie einige faszielle Anteile zu erkennen.

Schnitt 3 *(Abb. 45 und 46)*

In dieser Schnitthöhe sind folgende Organe zuzuordnen: Herz, wenig Lunge, Leber, Milz, Magen, Duodenum, Colon, Samenblase, Hoden/Uterus, Vollblut, Schädelbasis, Fett, Muskel und Fell.

Gegenüber Schnitt 2 (Abb. 43 und 44) ist auf dem Röntgenbild neu hinzugekommen Hoden, Herz und Colon - einschließlich

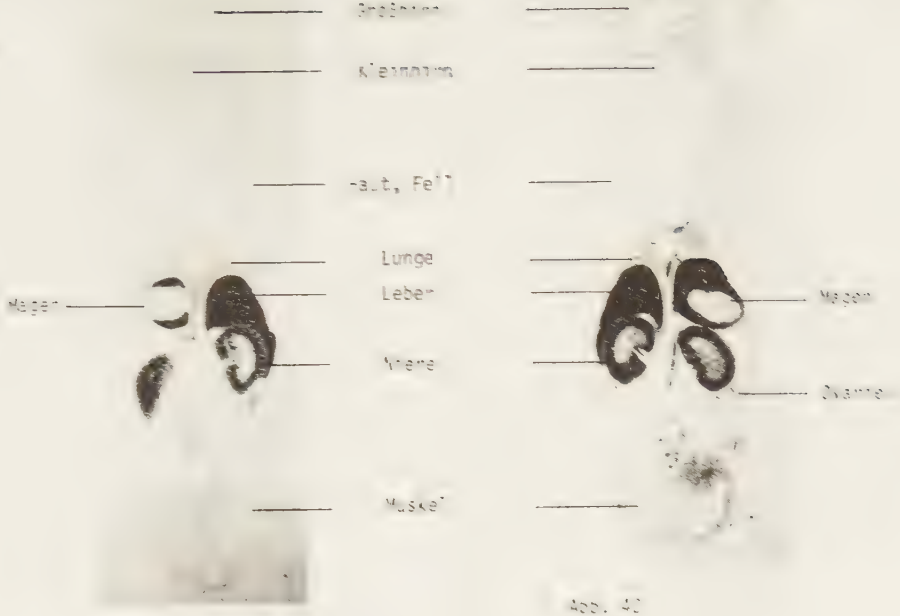


Abb. 41

Abb. 42

Autoradiogramm einer männlichen und einer weiblichen Ratte - 17 Stunden nach einmaliger Applikation

Schnittebene
2

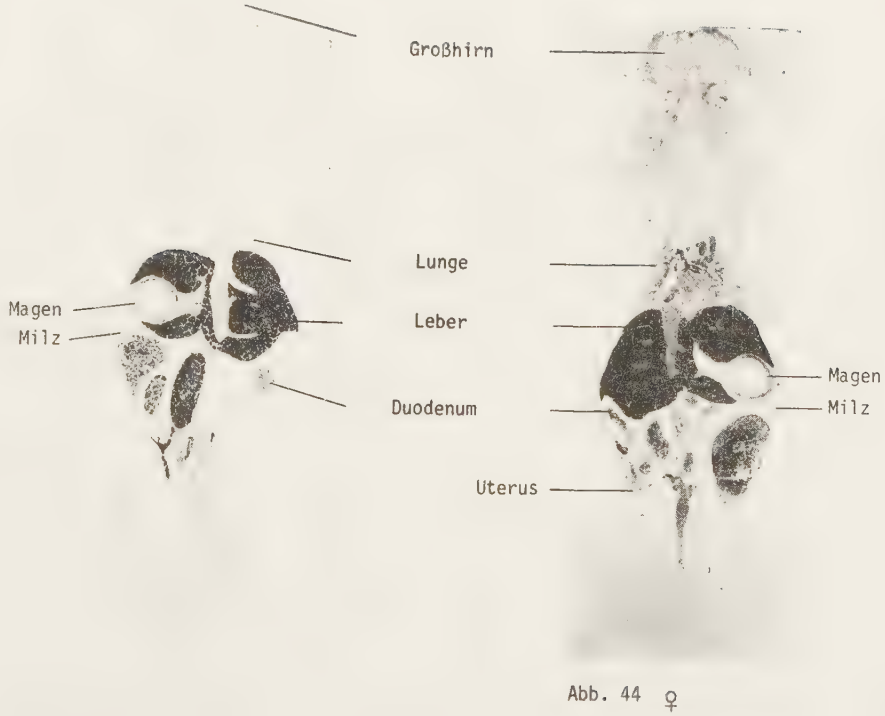


Abb. 43 ♂

Abb. 44 ♀

Autoradiogramm einer männlichen und einer weiblichen Ratte -
27 Stunden nach einmaliger Applikation von ^{14}C-PCP

Autoradiogramm einer männlichen und einer weiblichen Ratte - 27 Stunden nach einmaliger Applikation von ^{14}C-PCP

Inhalt, dessen Aktivitätsintensität dem des übrigen Magen-Darm-Traktes entspricht, sowie die Stirnhöhlen, die eine überraschend tiefe Schwärzung zeigen. Das Herz bildet nur einen schwachen Schatten, der von dem umgebenden Blut an Intensität übertroffen wird. Im Gegensatz zum Uterus bei der weiblichen Ratte ist die Samenblase beim männlichen Tier nicht zu erkennen. Auch der Hoden stellt sich nur als kaum wahrnehmbarer Schatten dar. Aus dem Vergleich der Abbildungen 41 bis 46 zwischen männlichen und weiblichen Tieren läßt sich ableiten, daß ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der relativen Aktivitätsverteilung offenbar nicht besteht.

Die nach 51 Stunden getötete Ratte zeigt grundsätzlich die gleichen Aktivitätsverteilungen wie die oben beschriebenen Tiere. Der Unterschied besteht hauptsächlich - entsprechend der längeren Eliminationszeit - in einer geringeren Intensität der Schwärzung der einzelnen Organe. In den Abbildungen (47 bis 49) sind die Röntgenfilme dieses Tieres abgebildet. Es wurden die gleichen Schnittebenen wie bei den 27-Stunden-Tieren gewählt. Die Aktivität in der Niere und vor allem in der Leber hat deutlich abgenommen. Dagegen zeigt die Schwärzungsintensität des Vollbluts und Darminhalts einen demgegenüber geringeren Rückgang. Die Umrisse des Tieres sowie die Knochen der Stirnhöhle heben sich nur noch undeutlich vom Untergrund ab.

Bei der qualitativen Interpretation der hier beschriebenen sowie zahlreicher weiterer hergestellter autoradiographischer Aufnahmen fällt auf, daß die in allen auf dem Film lokalisierten Organen feststellbare Gleichverteilung der Aktivität für Leber und Niere nicht zutrifft. In der Leber

Abb. 47
Schnittebene 1

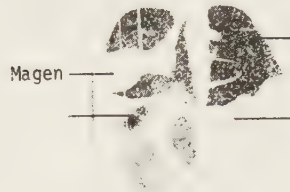


Abb. 48
Schnittebene 2

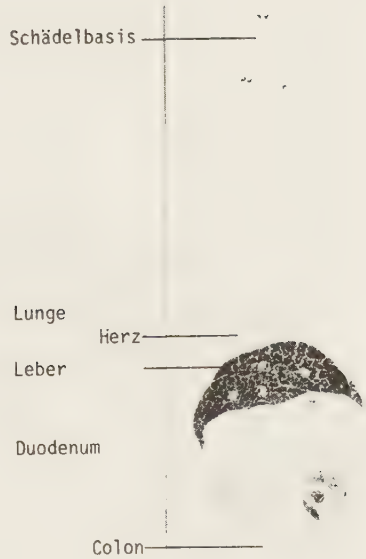


Abb. 49
Schnittebene 3

Autoradiogramm einer männlichen Ratte - 52 Stunden nach einmaliger Applikation von ^{14}C-PCP

ist deutlich eine zentrilobuläre Kumulation erkennbar (Abb. 50), d.h. hier konzentriert sich die Aktivität auf die Zentren der einzelnen Leberläppchen, während das sie umgebende und verbindende Gewebe einen wesentlich geringeren Aktivitätsanteil aufweist. Diese strukturgebundene Kumulation von PCP kann histopathologische Auswirkungen haben, die sich dann in zentrilobulärer Vakuolisation und Nekrosen manifestieren (s. Tab. 4).

Zu ähnlichen Leberbefunden kamen JAKOBSEN und YLLNER (94), die Ganztierautoradiogramme von Mäusen aufnahmen. Nach subcutaner Applikation von PCP stellten sie in Magen- und Darminhalt sowie in der Leber die höchste Aktivität fest, während in der Niere die Gesamtaktivität geringer war und hier eine strukturdifferenzierte Verteilung nicht beobachtet wurde.

Die Autoradiogramme der eigenen Untersuchungen zeigen dagegen für die Niere ein besonders interessantes Ergebnis. Das in Abbildung 50 als Ausschnittvergrößerung dargestellte Bild der Niere zeigt, daß die Hauptaktivität auf einen schmalen Streifen dieses stark differenzierten Organs begrenzt ist. Untersuchungen von KRIZ (109) über die Histologie der Ratten- und Mäuseniere zufolge konnte dieser Bereich als Außenstreifen des Nierenmarks identifiziert werden. Dieses Ergebnis ist umso erstaunlicher, als gerade der Außenstreifen, der aus Sammelrohren, Haupt- und Mittelstücken besteht, sich histologisch wenig von der Rinde unterscheidet (Abb. 51) und nach LEONHARD (116) durch Farbe und Art der Streifung nur als undeutlich differenziert gilt. Nach KRIZ (109) fällt - rein architektonisch gesehen - dem Außenstreifen die Mittlerrolle zwischen Rinde und Mark zu, woraus er den funktionellen

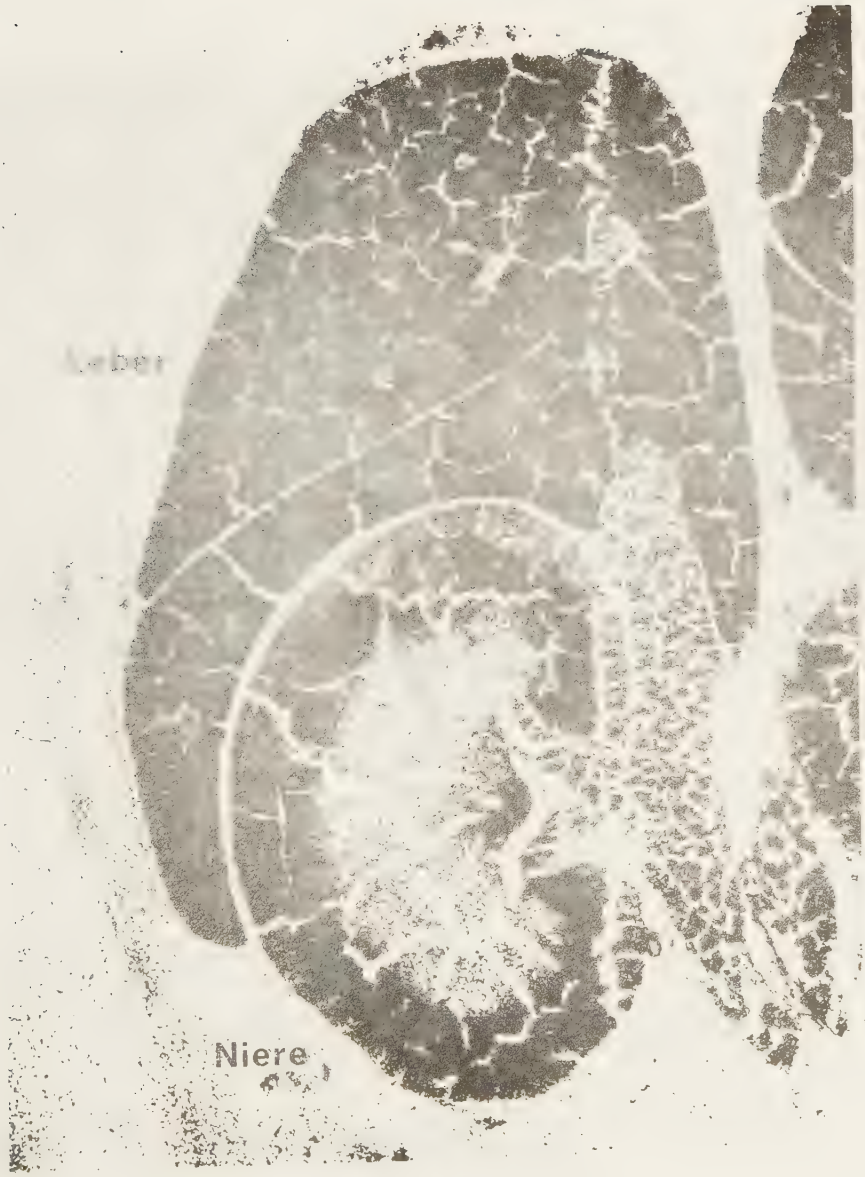


Abb. 50: Autoradiogramm von Leber, Niere (Ratte)

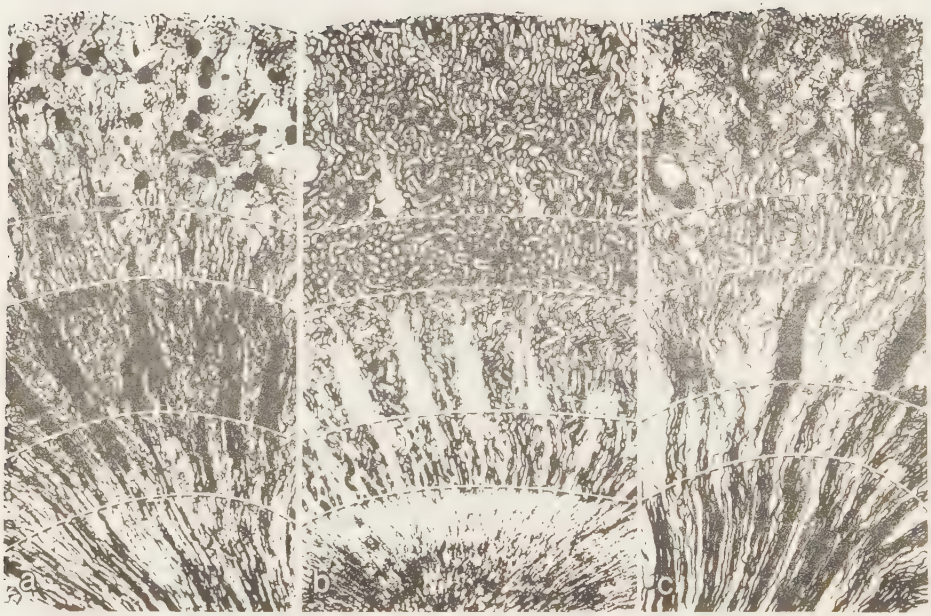


Fig. 1a–c. Longitudinal sections (i.e. parallel to the long axis of the papilla) through the mouse kidney. An arterial (a) and a venous (c) Indian ink injection of the blood vessels are shown in comparison to a routinely stained section (b). Cortex (*C*), outer stripe (*OS*), inner stripe (*IS*), innermost stripe (*IMS*) and part of the inner zone (*IZ*) can clearly be distinguished in all three specimens. Staining: a and c unstained; b Azan. Magnifications: a and c × 40; b × 35

Abb. 51 - nach Kriz (109)

Zusammenhang ableitet: "Es besteht somit eine nachgeschaltete Verbindung insofern, als das Blut, das die Tubuli der Innenzone und des Innenstreifens umspült hat, nachfolgend die Tubuli des Außenstreifens umspült".

Es ist bekannt, daß einige Substanzen unter Umgehung des Glomerulums im Hauptstück aktiv ausgeschieden werden, eine

Tatsache, die als mögliche Erklärung für die Aktivitätsanreicherung im Außenstreifen herangezogen werden kann.

Zusammenfassend läßt sich zur, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten, autoradiographischen Untersuchung sagen, daß sich von den Organen, deren Aktivität mit Hilfe der Szintillationsmessung bestimmt wurden, nur noch wenige 27 Stunden nach Applikation auf dem Röntgenfilm deutlich darstellen. Andererseits wurde ein Oberblick über die Verteilung in den nicht untersuchten Strukturen gewonnen, wobei hier besonders der Darminhalt, das Fell und die knöchernen Stirnhöhlen zu erwähnen sind. Während die meisten abgebildeten Organe, obwohl nicht immer als strukturell einheitlich zu bezeichnen, auf dem Film eine Gleichverteilung zeigen, kann in Leber und Niere eine Anhäufung der Aktivität in bestimmten Zonen festgestellt werden.

3.5. Mathematische Auswertung der Meßergebnisse

Aus den Ergebnissen, die nach einmaliger Applikation von PCP gewonnen wurden, lassen sich pharmakokinetische Parameter berechnen, die genaueren Aufschluß über das Affinitätsverhalten der Substanz und seiner Metabolite im Organismus geben können. Ein wertvoller Hinweis ist in diesem Fall die Eliminations- bzw. die Exkretionshalbwertszeit (E-HWZ). Die in der Literatur dazu berichteten Angaben sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Diese Aufstellung zeigt deutlich die teilweise erheblichen Unterschiede der Meßergebnisse, die auch unter Berücksichtigung der Tier- und Applikationsart sowie der Dosis kaum korrelierbar sind. Selbst die Frage des Ausscheidungsmechanismus, d.h. ob es sich um eine "Ein- oder Zweistufenexkretion" handelt, konnte nicht einheitlich beantwortet werden. Auf das ungewöhnliche Ergebnis von BRAUN et al. (29) sei noch besonders hingewiesen: Bei der weiblichen Ratte soll (im Gegensatz zu der männlichen) bei Dosissteigerung die Exkretion von einer biphasischen zu einer monophasichen übergehen.

Da aus den eigenen Untersuchungen und den diesen zugrundeliegenden Versuchsanordnungen nicht ohne weiteres die Ergebnisse des mit männlichen Ratten durchgeführten Versuchs auf weibliche Tiere übertragen werden können, muß vor der Ermittlung der E-HWZ die Zulässigkeit eines derartigen Verfahrens geprüft werden. Dies ist möglich mit einer Anwendung der "superposition" oder des "overlaying principle" (181).

Spezies	Applikations-art	Dosis mg/kg	Kompar-timent	Geschlecht	HWZ α	HWZ β	Kinetik (..phasisch)	Referent
Maus	s.c., i.p.	12,5 - 50,0	Urin	♀	ca. 24 h	-	o.A.	Jakobson '71 (94)
Ratte	oral	31,0 - 40,0	Urin	♂ + ♀	ca. 10 h	102 d	biph.	Larsen '72 (113)
Ratte	inhalativ	10,0 - 14,5	Urin	-	ca. 24 h	-	monoph.	Hoben '76 (90)
Affen	oral	10,0	Urin	♀	92,4 h	-	monoph.	Braun '76 (28)
				♂	40,8 h	-	monoph.	
Mensch	inhalativ	-	Urin	♂	kürzer	länger	biph.	Bevenue '67 (20)
Mensch	inhalativ	-	Urin	-	40 - 50 h	10 h	biph.	Casarett '69 (40)
Affen	oral	10,0	Plasma	♀	83,5 h	-	monoph.	Braun '76 (28)
				♂	72,0 h	-	monoph.	
Ratte	oral	10,0	alle Elimina-tionskom-partimente	♀	13 h	33 h	biph.	Braun '77 (29)
				♂	17 h	40 h	biph.	
		100,0		♀	27 h	-	monoph.	
				♂	13 h	121 h	biph.	
Forelle	inhalativ und cutan	26 µg/l	Vollblut	-	6,2 h	-	Beobach-tungszeit-raum nur 24 h	Glickman '77 (75)
			Herz	-	6,9 h	-		
			Muskel	-	6,9 h	-		
			Leber	-	9,8 h	-		
			Fett	-	23,7 h	-		

Tab. 9: Übersicht über die in der Literatur angegebenen Daten zur Eliminations- und Exkretions-Halbwertszeit (HWZ)

3.5.1. Mathematische Extrapolation der einmaligen Gabe - Superpositions-Prinzip

Die Methode läßt - ausgehend von den Zahlenwerten einer einmaligen Applikation - die Vorhersage von Blut- und Organkonzentrationen nach mehrmaliger Applikation unter gleichen Bedingungen zu.

Zu diesem Zweck wird für den 2. Tag zu der bekannten Konzentration des 1. Tages die gemessene Konzentration des 2. Tages addiert, für den 3. Tag wird zu dieser Summe noch die Konzentration des 3. Tages hinzugezählt usw., so daß sich beispielsweise für die Leber ein Schema, wie in Tabelle 10 aufgestellt, ergibt. Die in der Spalte C_n errechneten Werte für die weiblichen Tiere sind direkt vergleichbar mit den gemessenen der männlichen Tiere. Nach diesem Schema wurde für alle übrigen Organe und Gewebe verfahren.

Der Vergleich der Werte ergibt eine gute Übereinstimmung. Die gemessenen Werte (♂, Symbol x in Abb. 52) liegen zwar meist unter den berechneten (♀, Symbol ▲ in Abb. 52), jedoch nicht außerhalb der doppelten Standardabweichung der Meßmittelwerte, sind also wahrscheinlich nicht signifikant von den berechneten verschieden. Auch grapisch wird die Übereinstimmung deutlich. Abbildung 52 zeigt dies am Beispiel der Leber.

Als Ergebnis dieses Vergleichs kann die Berechtigung hergeleitet werden, die kinetischen Ergebnisse der Dauerapplikation bei den männlichen Ratten (Anflutung) sowie die der einmaligen Applikation bei weiblichen Ratten (Elimination) geschlechtsungebunden ebenso gelten zu lassen, wie die sich anschließenden Berechnungen der Pharmakokinetik.

Tag	Gruppe	verabr. Dosis	fiktive Dosis (C)														c_n ♀ (errechnet) dpm/mg	♂ (gemessen) dpm/mg
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
1	2	109,60															109,60	117,61
2	5	34,39	109,60														143,99	165,23
3	8	16,86	34,39	109,60													160,85	175,07
4	10	15,51	16,86	34,39	109,60												176,36	193,87
5	12	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60											188,20	211,16
6	13	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60										198,80	224,81
7	14	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60									206,35	255,56
8	15	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60								214,33	237,33
9	16	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60							221,23	254,55
10	17	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60						227,11	223,48
11	18	5,25	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60					232,36	228,76
12	19	4,23	5,25	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60				236,39	218,80
13	20	3,31	4,23	5,25	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60			239,90	206,02
14	21	3,22	3,31	4,23	5,25	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60		243,12	228,37
15	22	3,55	3,22	3,31	4,23	5,25	5,88	6,90	7,98	7,55	10,60	11,84	15,51	16,86	34,39	109,60	246,47	220,72

Tab. 10: "Superposition-Principle" am Beispiel der weiblichen Rattenleber

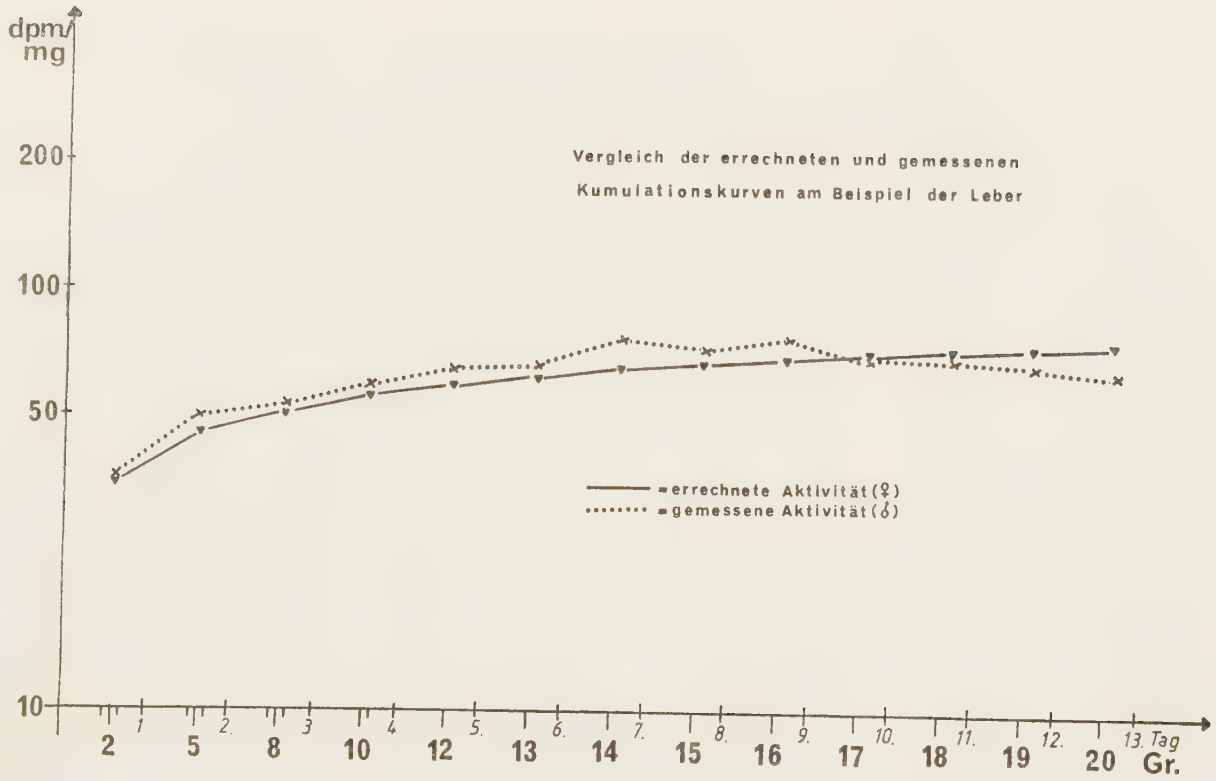

dpm/mg
200
100
50
10
Vergleich der errechneten und gemessenen
Kumulationskurven am Beispiel der Leber
= errechnete Aktivität (♀)
= gemessene Aktivität (♂)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 Tag
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 Gr.

Abb. 52

3.5.2. Graphische Ermittlung der Eliminations-Halbwertszeit

Die in der eigenen Untersuchung gewonnenen Werte lassen eine graphische Bestimmung der Eliminations-Halbwertszeit für fast alle Organe zu. Lediglich die Ovarien sowie Schilddrüse und Hypophyse konnten aufgrund fehlender Einzelwerte nicht erfaßt werden.

Schon die im Normal-Maßstab abgebildeten Kurven (Abb. 33 - 40) deuten auf eine Mehrkomponenten-Elimination hin. Nach Abzug der Nullwerte und Bildung des logarithmischen Mittelwertes können diese Zahlen in ein semilogarithmisches Netz eingetragen werden. Als Beispiel seien hier Niere, Dünndarm, Uterus und Rückenmark (Abb. 53 - 56) aufgezeichnet. Die so erhaltenen Geraden stellen einen Beweis für die erwähnten Vermutungen dar. Die schnelle Elimination, entsprechend der Geraden α, wird in den Versuchsgruppen 1 - 6 deutlich, die langsame, entsprechend der Geraden β, geht aus den Werten für die restlichen Gruppen hervor. Die Gerade α wurde nach der "peeling-off"-Methode ermittelt (KOCH, 107), d.h. von den gemessenen Werten der Gruppe 1 - 6 wurden diejenigen Werte subtrahiert, die nach Extrapolation der Geraden β bis zur Zeit t_0 für die entsprechenden Zeitpunkte der ersten sechs Gruppen gefunden wurden (Symbol in den Abb. ▲). Diese Subtraktion ist notwendig, da mit Beginn der Elimination sowohl die Phase α als auch die Phase β vorhanden sind und sich die gemessenen Werte somit aus der Summe der beiden Teilbereiche zusammensetzen.

Aus der Darstellung ist klar ersichtlich, daß bereits am Ende des 2. Tages die α-Ausscheidung nahezu vollständig abgeschlossen ist, während die Werte der Stufe β erst geringfügig abgesunken sind. Es ist auffallend, daß die Steigung der Geraden α bei allen hier dargestellten sowie den übrigen Organen

dpm/mg
Eliminationsgeraden
Niere ♀
200
100
50
10
5
1
0,5
0,1
t1/2 α = 0,31 d
t1/2 β = 9,45 d
α = ———
β = - - - - -
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 Tag
2 5 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 Gr.

Abb. 53

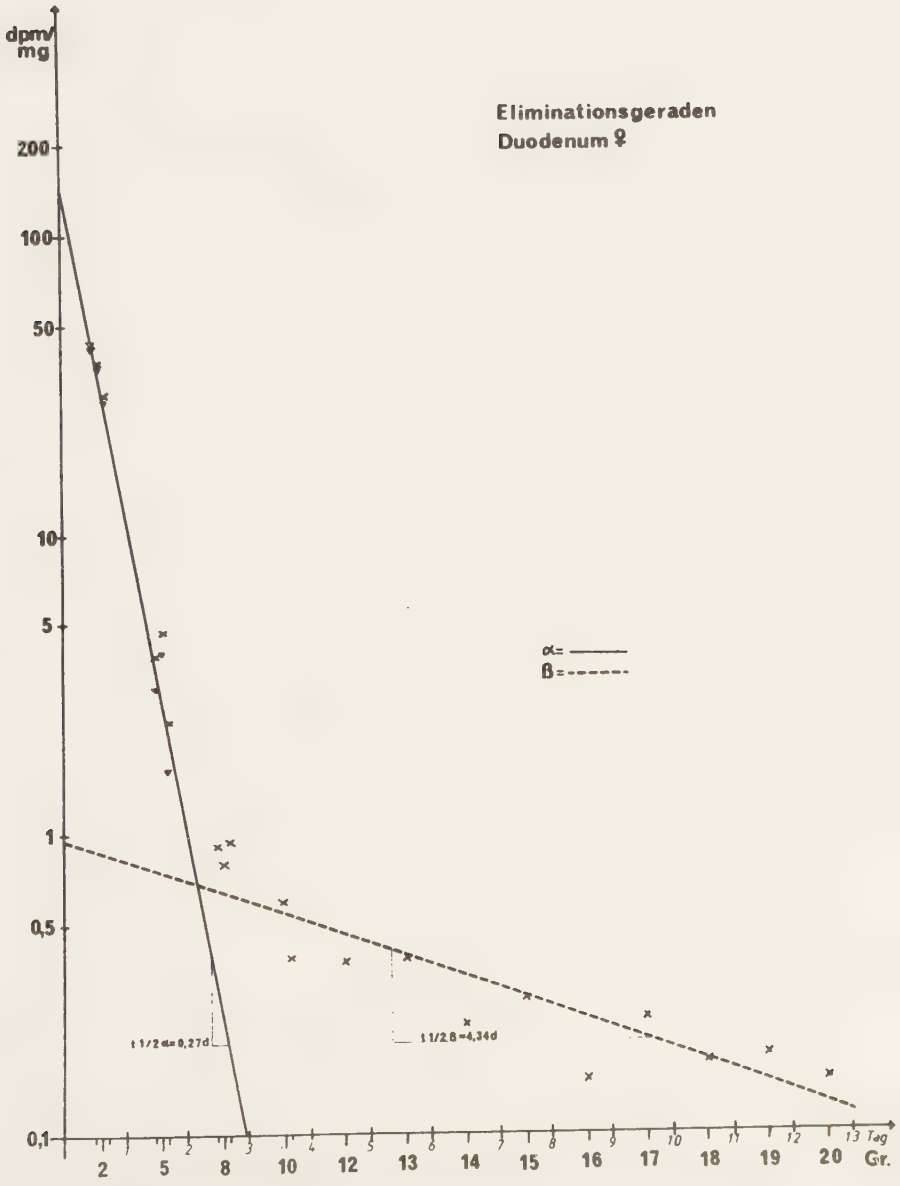

dpm/mg
Eliminationsgeraden
Duodenum ♀
200
100
50
10
5
1
0,5
0,1
α= ———
β= - - - - -
t 1/2 α=0,27d
t 1/2 β=4,34d
2
5
8
10
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Gr.
Tag

Abb. 54

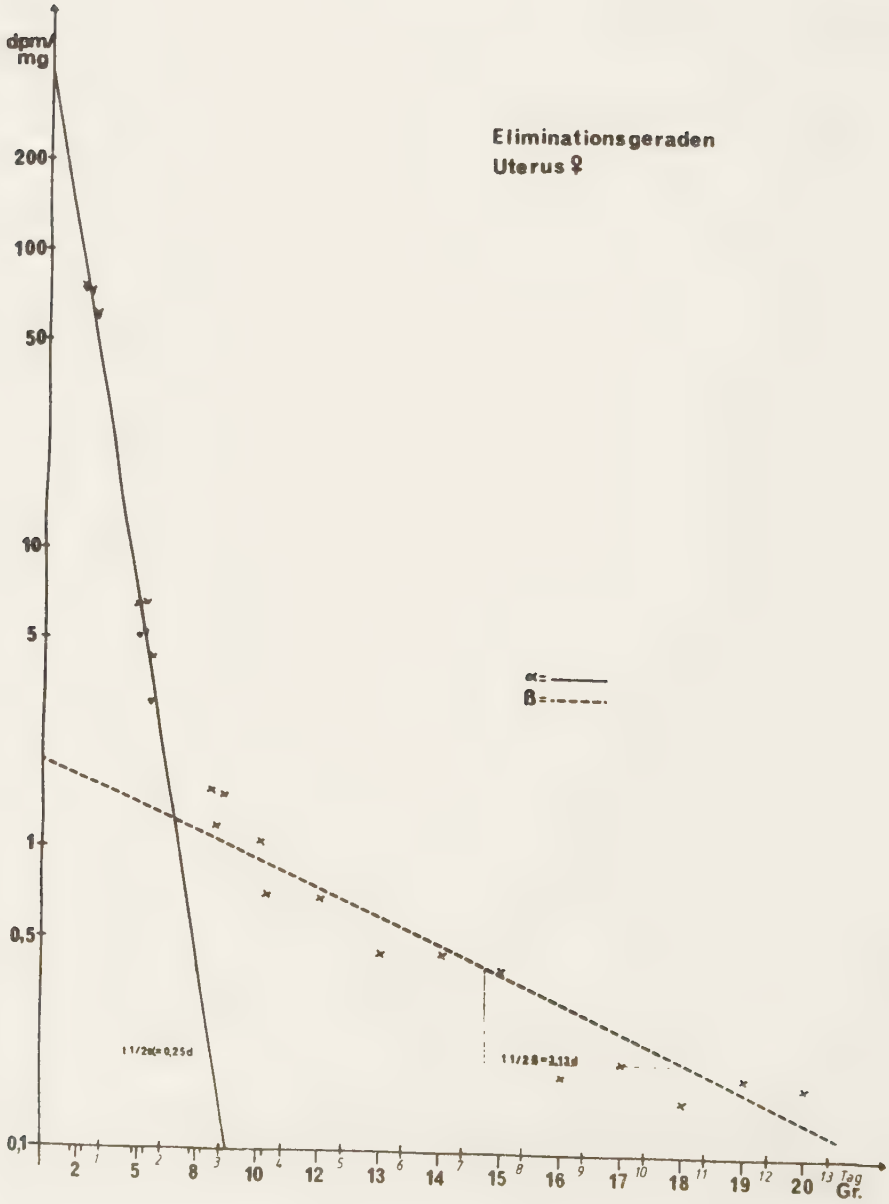
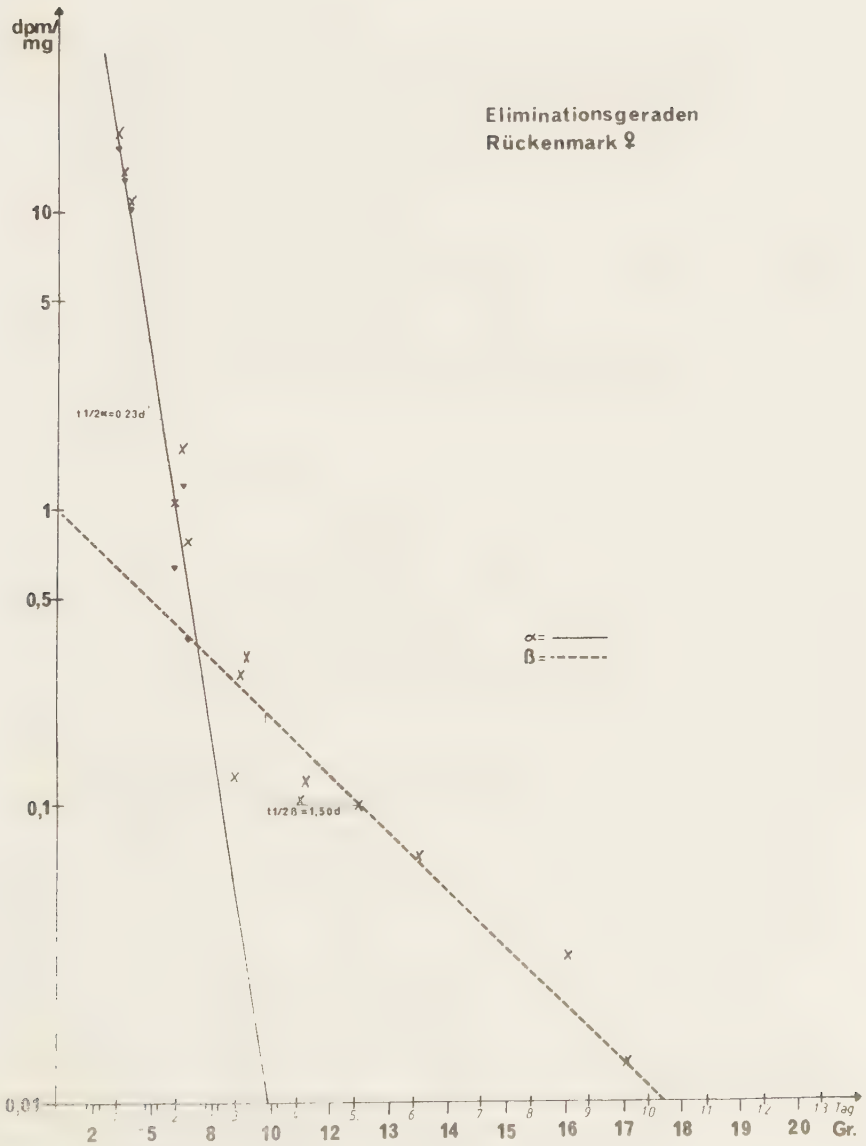

dpm/mg
200
100
50
10
5
1
0,5
0,1
Eliminationsgeraden
Uterus ♀
α =
β =
t 1/2α = 0,25 d
t 1/2β = 2,13 d
2
5
8
10
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Tag
Gr.

Abb. 55


dpm/mg
Eliminationsgeraden
Rückenmark ♀
10
5
1
0,5
0,1
0,01
t 1/2α = 0 23d
t1/2β = 1,50d
α = ———
β = - - - -
2
5
8
10
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Gr.
Tag

nahezu gleich groß ist. Bei Betrachtung der Geraden β ist diese Einheitlichkeit nicht mehr festzustellen. Darauf weisen auch schon die Abbildungen 33 bis 40 im Normal-Maßstab hin. Aus dem Rückenmark (Abb. 55) ist die Elimination, ähnlich wie aus dem übrigen ZNS und dem Plasma, etwa ab dem 8. Tag beendet. Der Uterus (Abb. 56) zeigt ein ähnliches Eliminationsverhalten wie Herz, Lunge, Leber, Magen, Duodenum (Abb. 54) und Colon. Die Eliminationsgerade der Niere (Abb. 53) steht stellvertretend nur für Fett, Vollblut und Milz.

Bei der graphischen Bestimmung entspricht die Eliminations-HWZ der Abszissenstrecke, der ein Konzentrationsabfall um 50 % auf der Eliminationsgeraden zugeordnet werden kann.

3.5.3. Berechnungen zur Pharmakokinetik

Zur Überprüfung der graphisch gewonnenen Ergebnisse wurde die rechnerische Ermittlung der Steigung der Geraden α und β sowie der HWZ herangezogen. Auch hierzu werden die logarithmischen Mittelwerte benötigt, von denen der Leerwert abgezogen wird.

Zunächst ist es sinnvoll, diejenige Gerade zu ermitteln, die mit möglichst großer Genauigkeit die gemessenen Punkte miteinander verbindet. Drei Angaben sind hierbei von Bedeutung: Die Steigung k der Geraden und ihr Schnittpunkt mit der y-Achse (C_o) sowie der Korrelationskoeffizient r.

Die Steigung einer Geraden läßt sich nach der Gleichung (1) berechnen (KOCH, 107):

$$k = \frac{2,303}{t_2 - t_1} \cdot \log \frac{C_1}{C_2} \quad \text{oder} \quad k = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \qquad \text{Gleichung (1)}$$

k = Steigung

C_1, C_2 = Punkte auf der Geraden

t_1, t_2 = zugehörige Zeiten auf der x-Achse

Der so gewonnene Wert läßt sich zur Berechnung des Schnittpunktes mit der y-Achse in Gleichung (2) einsetzen:

$$\ln C_o = \ln C_1 + kt_1 \quad \textit{Gleichung (2)}$$

C_o = *Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse.*

Die Resultate aus Gleichung (1) und Gleichung (2) ergeben zusammen eine Gerade, deren Steigung ein Maß für die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls ist und deren Schnittpunkt mit der y-Achse die theoretische Ausgangskonzentration vorgibt.

Als weiterer Parameter zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Geraden - bezogen auf alle Meßpunkte - ist der Korrelationskoeffizient r heranzuziehen, da durch die vorhandenen Meßpunkte theoretisch eine Vielzahl von Geraden gelegt werden kann. r ist ein Maß für die Abhängigkeit der beiden Variablen x und y voneinander (41, 193) und schwankt zwischen + 1 und - 1, wobei $r = \pm 1$ vollständige lineare Abhängigkeit von x und y bedeutet, r = 0 dagegen Unkorreliertheit. Das Vorzeichen gibt lediglich die Richtung der Abhängigkeit an. In diesem Fall - fallendes y bei wachsendem x - ist ein negativer Korrelationskoeffizient zu erwarten. Für r gilt folgende Beziehung:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y} \quad \text{Gleichung (3)}$$

s_{xy} = Kovarianz

s_x, s_y = Standardabweichung von x und y

Unter Anwendung der Gleichungen (1 - 3) läßt sich mit Hilfe eines programmierbaren Rechners die mathematisch günstigste Gerade für eine Meßpunktwolke mit der entsprechenden Steigung und dem Korrelationskoeffizienten ermitteln. Die Bestimmung der Eliminations-HWZ erfolgt unter Hinzuziehen

der oben errechneten k-Werte nach folgender Beziehung (WAGNER, 181):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0{,}693}{k} \qquad \text{Gleichung (4)}$$

Diese Gleichung erlaubt die Berechnung der Eliminations-HWZ für jedes Organ sowohl für die α - als auch für die β-Phase. In der folgenden Tabelle (Tab. 11) sind für jedes Organ die Halbwertszeiten in Stunden und Tagen mit den dazugehörigen Korrelationskoeffizienten angegeben.

Es ist auffallend, daß die HWZ für die α-Phase bei allen Organen - abgesehen von der Leber - im gleichen Bereich liegen. Unter diesem Gesichtspunkt scheint die Bildung eines Mittelwertes angebracht, der unter Berücksichtigung aller HWZ, außer Leber, folgenden Wert ergibt:

HWZ α = 6,3 Stunden (s.e.m. 0,12)
HWZ α = 0,26 Tage (s.e.m. 0,005)

s.e.m.= Standardabweichung des Mittelwertes

Bei den Halbwertszeiten der β-Phase ist eine derartige Einheitlichkeit nicht mehr festzustellen. Es lassen sich jedoch mehrere Organgruppen mit verschieden großen HWZ erkennen:

Gruppe A:	Plasma, Großhirn, Kleinhirn, Rückenmark	
	(Bereich: 26,3 - 43,0 h)	32,95 h (s.e.m. 4,0)
Gruppe B:	Herz, Lunge, Leber, Magen, Duodenum, Colon, Muskel, Uterus	
	(Bereich: 75,2 - 104,1 h)	93,19 h (s.e.m. 3,7)
Gruppe C:	Niere, Fett, Vollblut	
	(Bereich: 203 - 226 h)	213,83 h (s.e.m. 6,7)
Gruppe D:	Milz	373,75 h

	$t_{1/2}\ \alpha$			$t_{1/2}\ \beta$		
	d	h	Korr.-Koeff.	d	h	Korr.-Koeff.
Herz	0,252	6,05	- 0,99	3,59	86,22	- 0,91
Lunge	0,265	6,37	- 0,99	4,05	97,15	- 0,89
Leber	0,413	9,92	- 0,99	4,24	101,79	- 0,99
Niere	0,313	7,52	- 0,99	9,42	225,98	- 0,98
Milz	0,270	6,48	- 0,98	15,57	373,75	- 0,81
Magen	0,276	6,62	- 0,99	4,34	104,08	- 0,85
Duodenum	0,269	6,45	- 0,99	4,34	104,08	- 0,90
Colon	0,269	6,45	- 0,99	3,87	92,86	- 0,93
Fett	0,268	6,42	- 0,98	8,86	212,69	- 0,81
Muskel	0,252	6,05	- 0,99	3,51	84,17	- 0,80
Großhirn	0,232	5,55	- 0,97	1,10	26,29	- 0,97
Kleinhirn	0,244	5,85	- 0,98	1,10	26,51	- 0,92
Rückenmark	0,233	5,59	- 0,98	1,50	36,03	- 0,98
Uterus	0,254	6,10	- 0,99	3,13	75,19	- 0,95
Vollblut	0,267	6,40	- 0,99	8,45	202,83	- 0,82
Plasma	0,264	6,34	- 0,99	1,79	42,97	- 0,93

Tab. 11: Eliminationshalbwertszeiten für die α - und β-Phase

Die Korrelationskoeffizienten r aller aufgeführten Organe liegen sowohl für die α - als auch für die β-Eliminationshalbwertszeiten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % oberhalb der Signifikanzschwelle (41).

Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, daß Pentachlorphenol in der angewandten Konzentration, der Applikations- und Tierart in jedem der untersuchten Organe einer zweistufigen Ausscheidung unterliegt, wobei sich - bedingt durch die unterschiedlich langen Halbwertszeiten der β-Phase - grundlegende Verschiebungen in der relativen Organverteilung ergeben.

Die Zugehörigkeit der Organe und Gewebe zu den Gruppen A - D kann weder durch ihre strukturelle oder funktionelle Einheitlichkeit innerhalb der Gruppen erklärt werden, noch durch das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit bestimmter Zelltypen. Eine Interpretation dieses Ergebnisses muß deshalb offenbleiben.

3.6. Diskussion

In den beschriebenen Versuchen wurden Ergebnisse zur Verteilung und Ausscheidung von PCP bei männlichen und weiblichen Ratten gewonnen, die folgende Aussagen zulassen: PCP und/oder seine Metabolite zeigen keine Gleichverteilung im Organismus, sondern unterschiedliche Affinität zu verschiedenen Strukturen, sogar innerhalb eines einzelnen Organs, die auch nach wiederholter Verabreichung der Aktivität bzw. abklingender Konzentration nicht ausgeglichen wird. Die Substanz läßt zudem kumulatives Verhalten in den Organen Leber und Niere erkennen. In der Eliminationsphase stellt sich eine Ausscheidung mit unterschiedlichen Halbwertszeiten (HWZ) dar, wobei hohe Anfangsaktivität nicht gleichbedeutend mit verlängerter HWZ ist. Da es sich um Berechnungen aus ^{14}C-Aktivitätsmessungen handelt, ist keine eindeutige Aussage darüber zu treffen, ob es sich bei dem Eliminationsvorgang um eine 2-Komponenten- oder eine 2-Kompartiment-Ausscheidung handelt.
Grundsätzlich lassen die Ergebnisse der Untersuchungen mehrere Möglichkeiten der Interpretation zu:

1. Die beiden Eliminationsgeraden α und β sind zwei verschiedenen Substanzen zuzuordnen, wobei α der Metabolit von β, oder β der Metabolit von α ist. Die sehr viel geringere Elimination von β kann dabei verschiedene Ursachen haben:

   1.1. die Plasmaeiweißbindung von $\beta \gg \alpha$;
   1.2. ein stark ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf von β ($\beta \gg \alpha$);
   1.3. renale Rückresorption von $\beta \gg \alpha$;
   1.4. es existiert für β ein Kompartiment, aus dem β in einem Ausmaß freigesetzt wird, das der Elimination entspricht (könnte für den Metaboliten Tetrachlorhydrochinon gelten).

2. Während oder kurz nach der Applikation von PCP wird ein Teil α in einem sogenannten "deep compartment" gebunden,

aus dem es entsprechend der Konzentrationsänderung in die umgebenden Kompartimente als β entlassen wird. Dies könnten z.B. bestimmte Anteile der Blutzellfraktion sein, die eine hohe Affinität zu α besitzen, jedoch aufgrund ihrer geringen Kapazität nur einen kleinen Teil von α binden können. Der Rest bleibt frei und wird als Oberschuß (α) eliminiert. Diese Interpretation würde die beschriebenen Ergebnisse für Vollblut und Milz deuten (Aktivitätsumkehr Vollblut/Plasma; lange HWZ der Aktivität in der Milz).

3. Durch Biotransformation wird der körperfremde Stoff α zum geringen Teil in physiologische Intermediärstoffwechselprodukte umgewandelt, die ihrerseits die Isotopenmarkierung "mitgenommen" haben. Diese werden dann als körpereigene Produkte mit in den Organismus eingebaut und verbleiben entsprechend lange dort.

Eine eindeutige Zuordnung des PCP-Ausscheidungsmechanismus zu einer dieser drei Möglichkeiten ist derzeit kaum gegeben. Da als Hauptmetabolit von PCP neben dem Glucuronid Tetrachlorhydrochinon (TCH) nachgewiesen wurde (3, 4), scheint eine Deutung sinnvoll, die von zwei verschiedenen Substanzen α und β ausgeht (entsprechend Punkt 1). Allerdings würde diese Interpretation eine Gleichverteilung der Substanzen in allen untersuchten Organen voraussetzen, die tatsächlich nicht gemessen wurde. Eine Deutung in der Weise, daß es sich bei α und β um dieselbe Substanz bzw. um dasselbe Stoffgemisch mit verschieden stark ausgeprägter Affinität zu den einzelnen Organen und Geweben handelt (entsprechend Punkt 2), könnte zwar die unterschiedlichen Konzentrationsniveaus in den einzelnen Organen erklären, würde aber voraussetzen, daß sowohl PCP als auch das Konjugat und TCH - obwohl von unterschiedlicher chemischer Struktur - den gleichen Verteilungs- und Eliminationsvorgägngen gehorchen.

Für die Gerade α scheint eine Erklärung leichter, da (außer in dem Metabolisierungsorgan Leber) die Halbwertszeiten in allen Organen gleich lang sind.

Dies legt die Schlußfolgerung nahe, daß es sich bei α um die Ausscheidungsgeraden handelt, die für unverändertes PCP charakteristisch sind.

Die Gesamtergebnisse und deren Interpretation haben für weibliche und männliche Ratten gleichermaßen Gültigkeit.

Beim Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse mit den in der Literatur publizierten Daten müssen die andersgearteten Versuchsbedingungen berücksichtigt werden.

Dennoch konnten mit der Literatur übereinstimmende Resultate, z.B. für die biologische Halbwertszeit der α-Phase (GLICKMAN et al., s. Tab. 9) oder für die beobachtete Konzentrationsverschiebung zwischen Leber und Vollblut (HOBEN et al. (90)), erzielt werden.

Die Feststellung der Verteilungs- und Eliminationskinetik sowie die genaue quantitativ-analytische Bestimmung von "Gesamt-PCP" in den Einzelorganen sind Aussagen, die für die Übertragbarkeit auf den Menschen bedeutsam sein können.

Die Toxizität von PCP hat in vielen Ländern zu Schutzmaßnahmen geführt, die von verschärften Sicherheitsbestimmungen im Arbeitsbereich bis zu einem vollständigen Verbot der Substanz, z.B. für die Verwendung in Ananaskulturen im US-Bundesstaat Hawaii (195), reichen. In vielen Ländern wurde eine maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) festgelegt, so auch in der Bundesrepublik Deutschland, wo PCP durch Festsetzung des MAK-Wertes auf 0,5 mg/m³ (0,05 ppm) (119) und darüberhinaus in der Höchstmengenverordnung für pflanzliche Lebensmittel mit einem Höchstwert von 0,03 mg/kg Getreide (178) gesetzlich erfaßt wurde.

In der Sowjetunion durchgeführte Untersuchungen (54, 144) lieferten das Ergebnis, daß die maximal erlaubte Luftkonzentration im Arbeitsbereich 0,1 mg/m³ nicht übersteigen darf (dieser Wert wurde inzwischen vom Gesundheitsministerium der UdSSR bestätigt (35)) und die maximale Bodenkonzentration den Wert von 0,5 mg/kg nicht überschreiten sollte (165).

Für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland sollte ebenfalls an eine Herabsetzung des MAK-Wertes neben einer Festsetzung von Maximalkonzentrationen auch in tierischen Lebensmitteln gedacht werden. Andererseits lassen die in der Literatur bekanntgewordenen Ergebnisse, und insbesondere die Feststellungen der eigenen Untersuchungen, keine zwingende Notwendigkeit erkennen, ein generelles Verbot der Substanz für jeglichen Gebrauch zu fordern, zumal auch in unseren Breiten - mit seinen klimatischen Schwankungen - kaum auf einen Holzschutz verzichtet werden kann. Allerdings wäre die Forderung vertretbar, das technische Produkt durch chemisch reines PCP, also ein Produkt mit hohem Reinheitsgrad und amtlicher Spezifikation, zu ersetzen und darüberhinaus PCP-haltige Holzschutzmittel für den Innenanstrich zu verbieten.

4. Experimenteller Teil

4.1. Untersuchung zur Blut- und Gewebetoxizität

4.1.1. Versuchsdurchführung

Der Versuch zur Blut- und Gewebetoxizität von PCP wurde mit 30 männlichen Wistar-Ratten mit einem Anfangsgewicht von durchschnittlich 104 g ≙ einem Alter von ca. 4 Monaten (99) durchgeführt. Sie wurden in Einzelkäfigen aus Draht ohne Einstreu bei 23° C ± 1° C gehalten, erhielten Standardfutter (Altromin) und Wasser ad libitum. Nach einer einwöchigen Eingewöhnungszeit wurden die Tiere in 4 Gruppen eingeteilt:

1. 10 Versuchstiere - Applikation: 45 mg PCP/5 ml Tylose/kg und Tag oral
2. 5 Kontrolltiere - Applikation: 5 ml Tylose/kg und Tag oral
3. 10 Versuchstiere - Applikation: 15 mg PCP/2,5 ml phys. Kochs./kg und Tag i.p.
4. 5 Kontrolltiere - Applikation: 2,5 ml phys. Kochs./kg und Tag i.p.

Die orale Applikation erfolgte mit einer Schlundsonde, die intraperitoneale mit Kanüle Nr. 18. Der physiologischen Kochsalzlösung wurde eine stöchiometrische Menge 1 N NaOH zugesetzt, um PCP als Na-Salz vollständig in Lösung zu bringen und so eine injizierbare Lösung zu erhalten. Versuchsdauer 30 Tage.

Am 31. Versuchstag wurden alle Tiere in Äthernarkose durch Ausbluten aus den großen Gefäßen (Herzschnitt) getötet. Für die Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, des Haematokrit- und Haemoglobinwertes sowie für die Erstellung der Differentialausstriche wurden sofort Teile des aufgefangenen Blutes entsprechend den sich anschließenden Bestimmungen aufbereitet.

Die entnommenen und präparierten Organe:

Großhirn	*Leber*
Kleinhirn	*Milz*
Hypophyse	*Magen*
Schilddrüsen	*Duodenum*
Trachea	*Colon*
Thymus	*Nebennieren*
Aorta	*Nieren*
Herz	*Harnblase*
Lunge	*Samenblase*
Skelettmuskel	*Hoden*

wurden nach dem Fixierungsprozeß in 4%igem Formalin (Hoden in Stieve's Reagenz) in Paraffinblöckchen eingebettet und auf einem Leitz-Schlitten-Mikrotom in 7 µm dicke mikroskopische Präparate geschnitten. Die Übersichtsfärbung wurde mit Haematoxilin-Eosin durchgeführt. Erythrozyten- und Leukozytenzahl wurde mit einem elektronischen Zählgerät (Picoscale, Hellige) bestimmt. Das Haemoglobin konnte nach Oxidation zum Cyanhaemoglobin photometrisch ermittelt werden, der Haematokrit ließ sich nach dem Zentrifugieren in einer heparinisierten Kapillare mit dem Haematokritablesegerät bestimmen. Die Blutdifferentialausstriche wurden mit einer kombinierten May-Grünwald-Giemsa Färbung (panoptische Färbung nach Pappenheim) angefärbt und die so sichtbar gemachten Blutzellen unter einem Mikroskop ausgezählt.

Für die statistische Berechnung der Signifikanzen wurde der Mann-Withney-Test angewandt.

4.1.2. Angaben zu den verwendeten Materialien

Tiere: *männliche Ratten, SPF-Wistar-TNO/74, Fa. Winkelmann, Borchen*

Futter: *Rattenfertigfutter Altromin 1324 der Fa. Altromin, Lage (Lippe)*

Käfige: *Drahtkäfige (H. 17 cm, B. 15 cm, L. 23 cm), hergestellt in der institutseigenen Werkstatt*

Geräte

- *Mikrotom:*	*Schlittenmikrotom (Fa. Leitz, Wetzlar)*
- *Picoscale:*	*Fa. Hellige, Freiburg (Werksnummer 1060)*

Chemikalien

- *Pentachlorphenol z.S.*	*Nr. 807042 (Fa. Merck-Schuchardt) dreimal unkristallisiert*
- *Natriumchlorid p.a.*	*Nr. 6404 (Fa. Merck, Darmstadt)*
- *Tylose*	*Nr. 93800 (Fa. Fluka, Neu-Ulm)*
- *Diäthyläther DAB 7*	*Nr. 926 (Fa. Merck, Darmstadt)*
- *1 N NaOH*	*Nr. 9137 (Fa. Merck, Darmstadt)*

4.2. Untersuchungen zur relativen Organverteilung und Kinetik von Pentachlorphenol

4.2.1. Versuchsdurchführung bei mehrmaliger Applikation von Pentachlorphenol

Die Untersuchungen zur relativen Organverteilung von PCP und zur zeitlichen Abhängigkeit des Konzentrationsverlaufs in einzelnen Organen nach wiederholter Gabe wurden mit männlichen Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von ca. 140 g durchgeführt. Die Haltung erfolgte unter den genannten Bedingungen. Applikation täglich 8.00 Uhr: 15 mg PCP (Akt. 10 µCi/kg Ratte ≙ 1,79 mg ^{14}C-markierte + 13,21 mg nichtmarkierte Substanz)/2,5 ml physiol. NaCl-Lösung (+ der stöchiometrisch berechneten Menge 1 N NaOH). In einem Vorversuch war geklärt worden, daß diese spezifische Aktivität eine genügend große Empfindlichkeit für die Szintillationsmessung bot. Versuchsdauer 15 Tage. Tabelle 7 - Seite 37 (und Lesezeichen) - gibt die Einteilung der Tiergruppen sowie den Zusammenhang zwischen Tag - Gruppennummer - Tötezeit wieder. Die 5 Ratten einer Gruppe wurden zu den in der Tabelle dargestellten Zeiten in Äthernarkose durch Herzschnitt getötet.

Das Blut wurde in heparinisierten Röhrchen aufgefangen. Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz, Magen, Duodenum, Colon, Fett, Muskel, Hoden, Samenblase, Schilddrüsen, Hypophyse, Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark wurden entnommen, präpariert, von anhaftendem Blut gereinigt, sofort gewogen und einzeln in tarierten Gefäßen eingefroren. Magen, Duodenum und Colon wurden vom Inhalt befreit und die Wandungen durch Abspülen mit Aqua dest. gesäubert.

4.2.2. Versuchsdurchführung bei einmaliger Applikation von Pentachlorphenol

Die Untersuchungen zur relativen Organverteilung von PCP und zur zeitlichen Abhängigkeit des Konzentrationsverlaufes nach einmaliger Gabe wurden mit weiblichen Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von ca. 106 g durchgeführt. Die Versuchsdauer betrug wiederum 15 Tage. Tabelle 7 gibt auch hier die Gruppeneinteilung der Tiere sowie den Zusammenhang zwischen Tag - Gruppennummer - Tötezeit wieder. Den Tieren wurde nur einmal 15 mg radioaktiv markiertes PCP/kg (s.o.) intraperitoneal appliziert. Es wurden neben den geschlechtsspezifischen Organen Uterus und Ovarien die gleichen Gewebe, wie in 4.2.1. beschrieben, entnommen. Die weitere Versuchsdurchführung fand in beiden Versuchen unter denselben Bedingungen statt.

4.2.3. Vorbereitung der Proben

Die tiefgefrorenen Organe wurden bis zur Gewichtskonstanz gefriergetrocknet (ca. 48 Stunden). In einem Vorversuch war sichergestellt worden, daß bei dem Lyophilisierungsprozeß keine Aktivität verlorenging. Nach Rückwiegen der Organe (Ermittlung des Wassergehalts durch Differenzrechnung) wurden die Organe mit einem Trockengewicht (TG) >75 mg in einem Achatmörser homogenisiert. Ca. 50 mg jedes Einzelorgans wurden in Zählflaschen (weiß, Polyäthylen, 20 ml Inhalt) - geeignet für die Szintillationsmessung - eingewogen (Organe mit einem TG <75 mg - Milz, Duodenum, Colon, Hypophyse, Schilddrüsen,

Kleinhirn, Samenblase, Uterus, Ovarien - wurden ganz eingewogen), nach Zugabe von 20 µl Aqua dest. und 1,5 ml des Gewebelösers Soluene 350^R fest verschlossen und ca. 48 Stunden bis zum vollständigen Auflösen der Matrices auf 45° C erwärmt. Diese - meist stark gefärbten, aber transparenten - Lösungen wurden zur Verbesserung der Zählausbeute durch Zugabe von je 0,3 ml H_2O_2 und Isopropanol entfärbt und zur Beschleunigung dieser Reaktion sowie zum Entfernen des Überschusses der Entfärbemittel für etwa 2 Stunden auf 45° C erwärmt. Dadurch wurde gleichzeitig ein übermäßiges Entstehen von Chemolumineszenz vermieden (59). Nach dem Abkühlen der Lösung wurden die Fläschchen mit 15 ml eines Szintillators (0,55 % Permablend^R = POP + POPOP in Toluol) aufgefüllt, dicht verschlossen und für 36 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. In einem Vorversuch war festgestellt worden, daß bereits eine 18stündige Lagerung bei Zimmertemperatur für das Abklingen der die Zählung störenden Chemolumineszenz sowohl für Proben mit einem hohen Aktivitätsanteil als auch für Nullproben ausreichte. Zur Erhöhung der Sicherheit der Zählspezifität wurde dieser Zeitraum noch verdoppelt.

4.2.4. Messen der Proben

Die Aktivität jeder Probe wurde im Szintillationszähler 10 Minuten lang gezählt, so daß für die meisten Organe (außer Schilddrüsen und Hypophyse) etwa 10 000 Zerfälle ≙ einer Fehlerbreite von ± 2 % resultierten. Der Fehler bei Hypophyse und Schilddrüsen beträgt aufgrund des geringen Organgewichtes etwa ± 10 %. In jeder Meßserie wurden zur Bestimmung des Nullniveaus Leerwerte parallel mitgeführt.

Die Quenchkorrektur wurde mit einem inneren Standard durchgeführt, da wegen der unterschiedlich starken Färbung der Proben eine Eichkurve keine zuverlässig reproduzierbaren Werte lieferte. Jedem Zählfläschchen - einschließlich Leerwert - wurden 10,0 µl ^{14}C-Toluol bekannter Aktivität zugesetzt ≙ einem Sollwert von 509,1 dpm/µl (♂) bzw. 486,3 dpm/µl (♀) und anschließend erneut 10 Minuten lang gezählt. Nach diesem Verfahren wurden alle Organe und Gewebe aufgearbeitet und gemessen. Für die Messung von Vollblut und Plasma wurden 100 µl eingesetzt. Das Vollblut wurde 2 x mit je 0,3 ml H_2O_2 und Isopropanol entfärbt, entsprechend behandelte Leerwerte wurden stets mitbestimmt.

4.2.5. Auswertung der Meßergebnisse

Aus den gewonnenen Meßwerten (Impulse/min = 1. Ipm der Probe und 2. Ipm der Probe + Ipm des Standards) läßt sich die spezifische Aktivität (Zerfälle/min und mg Trockengewicht = dpm) berechnen.

$$\text{Gesamtaktivität (dpm/Probe)} = \frac{\text{Ipm}_{\text{Probe}} \times 5091}{D}$$

5091 = Sollwert von 10 µl Standard (♂, in dpm)

D = Differenz zwischen 2. und 1. Ipm-Messung

Von der Gesamtaktivität wird der dpm-Wert des Leerwertes abgezogen.

Die spezifische Aktivität (dpm/mg) ergibt sich nach folgender Beziehung:

$$\text{spezifische Aktivität/mg } \underline{\text{TG}} = \frac{\text{dpm}_{\text{Probe}} - \text{dpm}_{\text{Leerwert}}}{\text{Einwaage TG}}$$

bzw. spezifische Aktivität/mg $\underline{\text{FG}}$ =

$$\frac{(\text{dpm}_{\text{Probe}} - \text{dpm}_{\text{Leerwert}}) \times (100 - \%\ \text{Wasser der Probe})}{\text{Einwaage TG} \cdot 100}$$

Aus den Aktivitätswerten der Einzelorgane wurde für jede Gruppe der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet.

4.2.6. Angaben zu den verwendeten Geräten und Chemikalien

1. Geräte

- Flüssig-Szintillationszähler:	Iso-Cap, Fa. Nuclear Chicago Des Plaines Ill. U.S.A.
- Gefriertrockner:	Aggregat der Fa. Leybold Heraeus
- Zählflaschen:	Polyäthylen mit selbstdichtenden Kappen, Fa. Zinsser, Frankfurt/Main (Nr. 714-15)
- Tierwaage:	Fa. Toledo, Köln (Bereich bis 120 g und 1000 g)
- Organwaage groß:	P 1200, Fa. Mettler, Gießen (Bereich bis 100 g)
- Organwaage mittel:	Fa. A. Sauter, Ebingen/Württ. (Bereich bis 2500 mg)
- Organwaage klein:	Torsionswaage, Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/Main (Bereich bis 500 mg)
- Feinwaage:	H6T dig, Fa. Mettler, Gießen (Bereich bis 160 g)
- Rechner:	Calculator, Model 10, Fa. Hewlett Packard, Böblingen

2. Chemikalien

- ^{14}C-Pentachlorphenol:	PCP (14-C (U)) - New England Nuclear (NEN) lot No. 803-273, Akt.: 1,18 mCi/210,9 mg
- Gewebelöser:	Soluene-350^{R}, Fa. Packard, Frankfurt/Main (Nr. 6003038)
- Wasserstoffperoxid:	Perhydrol^{R}, Fa. Merck, Darmstadt (Nr. 7209)
- Isopropanol:	Propanol-(2) z.A., Fa. Merck, Darmstadt (Nr. 9634)
- Szintillator:	Toluol für Szintillationsmessung, Fa. Merck, Darmstadt (Nr. 8317)
	Permablend III^{R}, 0,55 %ig, Fa. Packard, Frankfurt/Main (Nr. 6002171)

- innerer Standard für Versuch 3.2.:	^{14}C-Toluol, Akt. $5{,}92 \times 10^5$ dpm/g ± 3 % ≙ 509,1 dpm/µl, Fa. Packard, Frankfurt/Main (Nr. 6004062)
- innerer Standard für Versuch 3.3.:	^{14}C-Toluol, Akt. $5{,}61 \times 10^5$ dpm/g ± 3 % ≙ 486,3 dpm/µl (Nr. 6004062)
- Heparin:	Liquemin^R 25000, Fa. Hoffmann-la Roche, Grenzach-Wyhlen

4.3. Autoradiographische Untersuchungen

4.3.1. Vorbehandlung der Tiere

3 Ratten, zwei männlichen und einer weiblichen, mit einem Durchschnittsgewicht von 122 g, wurden 15 mg markiertes PCP/kg entsprechend einer Aktivität von 50 µCi/kg Ratte appliziert. Ein männliches und ein weibliches Tier wurden 27 Stunden nach Applikation (≙ Gruppe ♀4), das zweite männliche Tier 51 Stunden nach Applikation (≙ Gruppe ♀7) durch Äthernarkose getötet.

4.3.2. Einbetten

Die Tiere wurden durch Eintauchen in ein Aceton/Trockeneisgemisch (- 78° C) abgekühlt, um eine möglichst gerade und gestreckte Haltung zu erzielen. Danach wurden Ohren, Extremitäten und Schwanz abgesägt, das Tier vollständig rasiert und in einer Mischung aus feingehacktem, sehnenfreiem Rindfleisch (Tartar) - Aceton - Wasser (400 g - 30 ml - 150 ml) eingebettet und anschließend etwa 24 Stunden im Gefrierschrank (bei - 20° C) zum vollständigen Durchfrieren belassen.

4.3.3. Anfertigen der Schnitte

Der Rindfleischblock wurde mit Wasser auf dem auf - 20° C gekühlten Mikrotomtisch so aufgeklebt, daß der Kopf des Tieres nach vorn, der Rücken nach oben zeigte und in den auf - 18° C vorgekühlten Kryostaten eingesetzt. Zum Temperaturausgleich wurde der Block 24 Stunden im Kryostaten belassen. Der Block wurde vom Rücken des Tieres aus beginnend kontinuierlich in 50 µm dicken Schnitten abgehobelt. In den interessierenden Ebenen der verschiedenen Organe wurden durch Aufkleben auf 6 cm breite Tesafilmstreifen Schnitte konserviert und weiter tiefgefroren. In einem Gefriertrocknungsgerät wurden diese Schnitte dann entwässert (ca. 48 Stunden).

4.3.4. Belichten und Entwickeln der Filme

Die getrockneten Schnitte wurden bei schwachem Rotlicht auf die Schichtseite von Röntgenfilmen aufgebracht, zwischen Glasplatten gelegt und in einer Halterung fest eingespannt. Die Filme wurden in einem lichtdichten Gefrierschrank (- 20° C) 40 Tage lang exponiert. In einem Vorversuch hatte sich diese Zeit als ausreichend erwiesen. Nach Entwicklung der Filme wurden die Schnitte durch Überkleben der offenen Seite mit einem Tesafilmstreifen konserviert.

4.3.5. Verwendete Geräte und Substanzen

- Mikrotom-Kryostat:	*Kryostat, Sonderanfertigung der Fa. Dittes, Heidelberg*
	Mikrotom, für den Kryostaten umgebautes K-Mikrotom mit dem Messertyp K, Schliff 1 der Fa. Jung AG, Heidelberg
- Kryostat für die Gefrierschnitte:	*Sonderanfertigung der Fa. Dipl.-Ing. F. Friedrich, Bosch Dienst, Wuppertal-Barmen*

- *Tesafilm:*	*Tesafilm^R, Nr. 103, Breite 6 cm, Fa. Beiersdorf, Hamburg*
- *Röntgenfilm:*	*Osray T4^R - TA - DW, 18 x 24, Fa. Agfa-Gevaert, Leverkusen (Art. Nr. 22520035)*
- *Entwickler:*	*Adefo-Röntgen Entwickler Konzentrat, Verdünnung 1 + 4, Adefo-Chemie GmbH, Nürnberg Zeit: 5 Minuten*
- *Fixierer:*	*Adefo-Fixierkonzentrat, Verdünnung 1 + 4, Adefo-Chemie GmbH, Nürnberg Zeit: 5 Minuten, Wässern: 30 Minuten*
- *Fotopapier:*	*Agfa Brovira-Speed BEH 310 S*

Mittel 6,3 Stunden für alle Organe, außer der Leber festgestellt werden; die α-Halbwertszeit für die Leber wurde mit 9,9 Stunden bestimmt.

Berechnungen der zweiten Eliminationshalbwertszeit (β-Phase) zeigten ein mehr differenziertes Ergebnis: Deutlich zu unterscheiden waren vier Organgruppen:

- Zentralnervensystem, Plasma	33 Stunden
- Herz, Lunge, Leber, Magen, Duodenum, Colon, Muskel, Uterus	93 Stunden
- Niere, Fett, Vollblut	214 Stunden
- Milz	374 Stunden

Neben der direkten Messung der Aktivität wurde die relative PCP-Verteilung in den Einzelorganen durch autoradiographische Ganzkörperuntersuchungen bestätigt. Die Auswertung der Ganztierschnitte lieferte darüberhinaus interessante Befunde über organspezifische, strukturbedingte Anreicherungen. So konnte eine deutlich vermehrte Aktivität in dem histologisch nur undeutlich zu differenzierenden Außenstreifen des Nierenmarks nachgewiesen werden.

Die Befunde werden im Zusammenhang mit der einschlägigen Literatur [196] besprochen und sind durch Abbildungen [56] und Tabellen [11] erläutert.

6. Literaturverzeichnis

1 ABRAMUSHKINA, E.A., A.L. PANFILOVA:

Long-term study of termite resistance of antiseptic-treated wood.

Biol. Povrezhdeniya Stroit. Prom. Mater. 4, 161 - 164 (1973), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 82/107469e).

2 ADELMAN, I.R., L.L. SMITH JR., G.D. SIESENNOP:

Effects of size or age of goldfish and fathead minnows on use of pentachlorophenol as a reference toxicant.

Water Res. 10, 685 - 687 (1976).

3 AHLBORG, U.G., K. LARSSON, T. THUNBERG:

Metabolism of pentachlorophenol in vivo and in vitro.

Arch. Toxicol. 40, 45 - 53 (1978).

4 AHLBORG, U.G., J.-E. LINDGREN, M. MERCIER:

Metabolism of pentachlorophenol.

Arch. Toxicol. 32, 271 - 281 (1974).

5 AHLBORG, U.G., T. THUNBERG:

Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the in vivo and in vitro dechlorination of pentachlorophenol.

Arch. Toxicol. 40, 55 - 61 (1978).

6 ANONYM:

Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, pentachlorophenyl - and all that.

The Lancet 1977 II, 19 - 21.

7 ARCOS, J.C., R.E. STACEY, J.B. MATHISON, M.F. ARGUS:

Kinetic parameter of mitochondrial swelling.

Exptl. Cell Res. 48, 448 - 460 (1967).

8 ARRHENIUS, E., L. RENBERG, L. JOHANSSON:
Subcellular distribution, a factor in risk evaluation of pentachlorophenol.
Chem.-Biol. Interact. 18, 23 - 34 (1977).

9 ARRHENIUS, E., L. RENBERG, L. JOHANSSON, M.A. ZETTER-QVIST:
Disturbance of microsomal detoxication mechanism in liver by chlorophenol pesticides.
Chem.-Biol. Interact. 18, 35 - 46 (1977).

10 ASANO, S., S. NAGASAWA, S. FUSHIMI:
The relationship between temperature and toxicity of PCP for the carp fish.
Botyu-Kagaku 34, 13 - 21 (1969), (Japan., Titel u. Abstr. in engl.).

11 BAADER, E.W., H.J. BAUER:
Industrial intoxication due to pentachlorophenol.
Industr. Med. Surg. 20, 286 - 290 (1951).

12 BAKKER, E.P., E.J. VAN DEN HEUVEL, K. VAN DAM:
The binding of uncouplers of oxidative phosphorylation to rat-liver mitochondria.
Biochem. et Biophys. Acta 333, 12 - 21 (1974).

13 BARNES, J.M.:
Toxic harzards of certain pesticides to man.
Bull. Wld. Hlth. Org. 8, 419 - 490 (1953).

14 BARTHEL, W.F., A. CURLEY, C.L. THRASHER, V.A. SEDLAK, R. ARMSTRONG:
Determination of pentachlorophenol in blood, urine, tissue and clothing.
J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 52, 294 - 298 (1969).

15 BECHOLD, H., P. EHRLICH:

Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung.

Z. physiol. Chem. 47, 173 - 199 (1906).

16 BERGNER, H., P. CONSTANTINIDIS, J.H. MARTIN:

Industrial pentachlorophenol poisoning in Winnipeg.

Canad. Med. Ass. J. 92, 448 - 451 (1965).

17 BERRY, E.G., M.O. NOLAN, J.O. GONZALES:

Field tests of molluscacides against "Australorbus glabratus" in endemic areas of schistosomiasis in Puerto Rico.

U.S. Pub. Health Rep. 65, 939 - 950 (1950).

18 BETTS, J.J., S.P. JAMES, W.V. THORPE:

The metabolism of pentachloronitrobenzene and 2,3,4,6-tetrachloronitrobenzene and the formation of mercapturic acids in the rabbit.

Biochem. J. 61, 611 - 617 (1955).

19 BEVENUE, A., M.L. EMERSON, L.J. CASARETT, W.L. YAUGER:

A sensitive gas chromatographic method for the determination of pentachlorophenol in human blood.

J. Chromatogr. 38, 467 - 472 (1968).

20 BEVENUE, A., J. WILSON, L.J. CASARETT, W.H. KLEMMER:

A survey of pentachlorophenol content in human urine.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2/6, 319 - 332 (1967).

21 BEVENUE, A., J.R. WILSON, E.F. POTTER, M.K. SONG, H. BECKMAN, G. MALLETT:

A method for the determination of pentachlorophenol in human urine in picogram quantities.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1, 257 - 266 (1966).

22 BEVENUE, A., J.N. OGATA, J.W. HYLIN:

Organochlorine pesticides in rainwater, Oahu, Hawaii 1971 - 1972.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 8/4, 238 - 241 (1972).

23 BLAIR, D.M.:

Dangers in using and handling sodium pentachlorophenate as a molluscicide.

Bull. Wld. Hlth. Org. 25, 597 - 601 (1961).

24 BLASER, W.W., R.A. BREDEWEG, L.A. SHADOFF, R.H. STEHL:

Determination of chlorinated dibenzo-p-dioxins in pentachlorophenol by gas chromatography-mass spectrometry.

Anal. Chem. 48, 984 - 986 (1976).

25 BLEVINS, D.:

Pentachlorophenol poisoning in swine.

Vet.-Med. 60, 455 - 456 (1965).

26 BRANDT, M., E. SCHMIDT, F.W. SCHMIDT:

Chronische Lebererkrankung durch langjährige Intoxikation im Haushalt mit Pentachlorphenol. 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.

J.F. Bergmann-Verlag, München 1977.

27 BRAUN, W., A. DÖNHARDT:

Vergiftungsregister

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1975, S. 198 - 200.

28 BRAUN, W.H., M.W. SAUERHOFF:

The pharmacokinetic profile of pentachlorophenol in monkeys.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 38, 525 - 533 (1976).

29 BRAUN, W.H., J.D. YOUNG, G.E. BLAU, P.J. GEHRING:
The pharmacokinetics and metabolism of pentachlorophenol in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 41, 395 - 406 (1977).

30 BRODY, T.M.:
The uncoupling of oxidative phosphorylation as a mechanism of drug action.
Pharmacol. Rev. 7, 335 - 363 (1955).

31 BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, New York, 3. Aufl. 1973, S. 255.

32 BUHLER, D.R., M.E. RASMUSSON, H.S. NAKAUE:
Occurrence of hexachlorophene and pentachlorophenol in sewage and water.
Environ. Sci. and Technol. 7/10, 929 - 934 (1973).

33 BUNDESGESUNDHEITSBLATT I:
Gesetz über den Verkehr mit DDT.
S. 1385 (7.8.1972), zuletzt geändert 2.3.1974, BGB I, S. 469 u. 549.

34 BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT:
Experten prüfen pentachlorphenolhaltige Holzschutzmittel.
Information des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit 50, 1977, S. 1 - 3.

35 BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT:
Gesetzliche Zulassung für Holzschutzmittel gefordert.
Information des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit 5/6, 1978, S. 6 - 7.

36 BURGER, E.:
Akute tödliche Vergiftung mit Pentachlorphenolnatrium.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 58, 240 - 247 (1966).

37 BUSER, H.R.:
High resolution gas chromatography of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans.
Anal. Chem. 48, 1553 - 1557 (1976).

38 BUSER, H.R., H.P. BOSSHARDT:
Determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in commercial pentachlorophenols by combined gas chromatography- mass spectrometry.
J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 59, 562 - 569 (1976).

39 CARSWELL, T.S., H.K. NASON:
Properties and uses of pentachlorophenol.
Ind. Eng. Chem. 30, 622 - 626 (1938).

40 CASARETT, L.J., A. BEVENUE, W.L. YAUGER, S.A. WHALEN:
Observations on pentachlorophenol in human blood and urine.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 360 - 366 (1969).

41 CAVALLI-SFORZA, L., R.J. LORENZ:
Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
Gustav Fischer-Verlag, 1969.

42 CHAPMAN, G.A.:
Toxicity of pentachlorophenol to trout alevins.
Diss. abstr. intern B., Order No. 69 - 19, 906, S. 2540-B, Oregon 1969.

43 CHAPMAN, J.B., P. ROBSON:
Pentachlorophenol poisoning from bathwater.
The Lancet 1965 I, 1266

44 CHAU, A.S.Y., J.A. COBURN:
Determination of pentachlorophenol in natural and waste waters.
J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 57, 389 - 393 (1974).

45 CHOW, C.Y., E.S. THEVASAGAYAM, E.G. WAMBEEK:
Control of Salvinia - a host plant of Monsonia Mosquitos.
Bull. Wld. Hlth. Org. 12, 365 - 369 (1955).

46 CHU, J.P., E.J. KIRSCH:
Metabolism of pentachlorophenol by an axenic bacterial culture.
Appl. Microbiol. 23, 1033 - 1035 (1972).

47 CSERJESI, A.J., E.L. JOHNSON:
Methylation of pentachlorophenol by Trichoderma virgatum.
Can. J. Microbiol. 18, 45 - 49 (1972).

48 CUNARRO, J., M.W. WEINER:
Mechanism of action of agents which uncouple oxidative phosphorylation: Direct correlation between proton-carrying and respiratory-releasing properties using rat liver mitochondria.
Biochem. Biophys. Acta 387, 234 - 240 (1975).

49 CURTIS, R.F., C. DENNIS, J.M. GEE, M.G. GEE, N.M. GRIFFITHS, D.G. LAND, J.L. PEEL, D. ROBINSON:
Chloroanisoles as a cause of musty taint in chickens and their microbiological formations from chlorophenols in broiler house litters.
J. Sci. Fd. Agric. 25, 811 - 828 (1974).

50 CURTIS, R.F., D.G. LAND, N.M. GRIFFITHS, M. GEE, D. ROBINSON, J.L. PEEL, C. DENNIS, J.M. GEE:
2,3,4,6-tetrachloroanisole association with musty taint in chickens and microbiological formation.
Nature 235, 223 - 224 (1972).

51 DEICHMANN, W., W. MACHLE, K.V. KITZMILLER, G. THOMAS:
Acute and chronic effects of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate upon experimental animals.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 76, 104 - 117 (1942).

52 DEICHMANN, W.B., M.L. KEPLINGER:

Pentachlorophenol and sodium pentachlorophenolate, in:

F.A. Patty (Ed.), Industr. Hyg. and Toxicol. N.Y. 2.ed., 1962, S. 1396 - 1402.

53 DEMIDENKO, N.M.:

Toxicological properties of pentachlorophenol.

Gig. Toksikol. Pestits. Klin. Otravlenii, 4, 234 - 239 (1966), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 69/34845u).

54 DEMIDENKO, N.M.:

Maximal permissible atmospheric concentration of pentachlorophenol.

Gig. Tr. Prof. Zabol. 13/19, 58 - 60 (1969), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 72/47095m).

55 DETRICK, R.S.:

Pentachlorophenol. Possible sources of human exposure.

For. Prod. J. 27, 13 - 16 (1977).

56 VAN DIJK, J.J., C. VAN DER MEER, M. WIJNANS:

The toxicity of sodium pentachlorophenolate for three species of decapod Crustaceans and their larvae.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 17/5, 622 - 630 (1977).

57 DOBROVOLNY, C.G., W.T. HASKINS:

Effect of soils and sunlight on dilute concentrations of sodium pentachlorophenate.

Sci. 117, 501 - 502 (1953).

58 DUGGAN, R.E., J.R. WEATHERWAX:

Dietary intake of pesticide chemicals.

Sci. 157, 1006 - 1010 (1967).

59 DYER, A.:
An introduction to liquid scintillation counting.
Hyden. London, New York, Rheine 1974.

60 ECKARD, R.:
Unveröffentlichte Mitteilung (1974).

61 EDSON, E.F.:
Agricultural chemicals. Applied toxicology of pesticides.
The Pharmac. J. 185, 361 - 367 (1960).

62 ENGST, R., R.M. MACHOLZ, M. KUJAWA:
The metabolization of lindane in a culture of mould and the degradation scheme of lindane.
Chemosphere 7, 401 - 418 (1977).

63 ENGST, R., R.M. MACHOLZ, M. KUJAWA, H.-J. LEWERENZ, R. PLASS:
The metabolism of lindane and its metabolites gamma-2,3,4,5,6-pentachlorocyclohexene, pentachlorobenzene, and pentachlorophenol in rats and the pathways of lindane metabolism.
J. Environ. Sci. Health B11, 95 - 117 (1976).

64 ENIGK, K., D. DOWEL:
Zur Bekämpfung von Galba truncatula (Limnaeidae) durch Natriumpentachlorphenolat.
Zschr. Trop. Med. Parasitol. 11, 134 - 151 (1960).

65 L'ÉPÉE, P., M. PORTMANN, H.J. LAZARINI, C. NICLAUSSE, L. MIRTIN:
Atteinte cochléo-vestibulaire due au pentachlorophénate de sodium.
Ann. Méd. Lég. 40, 34 - 35 (1960).

66 EPIDEMIOLOGY DIVISION, DEPARTMENT OF NATIONAL HEALTH AND WELFARE, OTTAWA:

Pentachlorophenol poisoning in newborn infants - U.S.A.

Canad. Med. Ass. J. 98, 424 - 425 (1968).

67 ERDMANN, O.L.:

Einwirkung des Chlors auf Chlorisatin und Bichlorisatin.

Ann. d. Chem. u. Pharm. 37, 341 - 346 (1841).

68 FIRESTONE, D., J. RESS, N.L. BROWN, R.P. BARRON, J.N. DAMICO:

Determination of polychlorodibenzo-p-dioxins and related compounds in commercial chlorophenols.

J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 55, 85 - 92 (1972).

69 FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

BI.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1. Aufl. 1975, S. 561.

70 FOUNTAINE, J.E., P.B. JOSHIPURA, P.N. KELIHER, J.D. JOHNSON:

Determination of pentachlorophenol by ultra violet ratio spectrophotometry.

Anal. Chem. 47, 157 - 159 (1975).

71 GABRILEVSKAYA, L.N., V.P. LASKINA:

Maximum permissible concentrations of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate in water reservoirs.

Samit. Okhrana Vodoemov ot Zagryazneniya Prom. Stochnymi Vodami 6, 251 - 272 (1964), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 61/15304d).

72 GAINES, T.B.:

Acute toxicity of pesticides.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 14, 515 - 534 (1969).

73 GEBEFÜGI, I., H. PARLAR, F. KORTE:

Kurze Mitteilung über die analytische Erfassung von Pentachlorphenol in geschlossenen Räumen.

Chemosphere 4, 227 - 230 (1976).

74 GEIKE, F.:

Dünnschichtchromatographisch enzymatischer Nachweis einiger Lindan- und theoretisch möglicher DDT-Metaboliten sowie von Pentachlorphenol.

J. Chromatogr. 67, 343 - 349 (1972).

75 GLICKMAN, A.H., C.N. STATHAM, A. WU, J.J. LECH:

Studies on the uptake, metabolism, and disposition of pentachlorophenol and pentachloroanisol in rainbow trout.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 41, 649 - 658 (1977).

76 GOLDSTEIN, J.A., M. FRIESEN, R.E. LINDER, P. HICKMAN, J.R. HASS, H. BERGMAN:

Effects of pentachlorophenol on hepatic drug-metabolizing enzymes and porphyria related to contamination with chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans.

Biochem. Pharmacol. 26, 1549 - 1557 (1977).

77 GOODNIGHT, C.J.:

Toxicity of sodium pentachlorophenate and pentachlorophenol to fish.

Ind. Eng. Chem. 34, 868 - 872 (1942).

78 GORDON, D.:

How dangerous is pentachlorophenol?

Med. J. Australia 43, 485 - 488 (1956).

79 GOTO, S., T. KAWAHARA, R. SATO:

The determination of micro amounts of pentachlorophenol in surface waters.

Bull. Agr. Chem. Inspection Sta. 6, 19 - 25 (1963) (Japan. Titel u. Abstr. in engl.).

80 HALAWANI, A.:

Endemic diseases control.

J. Egypt. Med. Assoc. 34, 347 (1951).

81 HALEY, T.J.:

Human poisoning with pentachlorophenol and its treatment.

Ecotox. Environm. Saf. 1, 343 - 347 (1977).

82 HARADA, Y.:

Estimation on the efficiencies of five molluscacides against adult and juvenile snails and eggs of Lymnaea ollula.

Kiseichugaku Zasshi 23, 293 - 299 (1974), (Japan., Titel u. Abstr. in engl.).

83 HARVEY, W.A., A.S. CRAFTS:

Toxicity of pentachlorophenol and its sodium salt in three Yolo soils.

Hilgardia 21, 487 - 513 (1952).

84 HASHIMOTO, Y., J. FUKAMI:

Toxicity of orally and topically applied pesticide ingredients to carp, Cyprinus carpio, Linné.

Botyu Kagaku 34, 63 - 66 (1969), (Engl.)

85 HEATH, R.G., J.W. SPANN, E.F. HILL, J.F. KREITZER:

Comparative dietary toxicities of pesticides to birds.

Spec. Sci. Rep.-Wildlife No. 152, Washington D.C. 1972.

86 HIGGINBOTHAM, G.R., A. HUANG, D. FIRESTONE, J. VERRETT, J. RESS, A.D. CAMPBELL:

Chemical and toxicological evaluations of isolated and synthetic chloro derivatives of dibenzo-p-dioxin.

Nature 220, 702 - 703 (1968).

87 HILTON, H.W.:

Pesticides and food additives in sugarcane and sugar products.

Res. Rev. 15, 1 - 30, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1966.

88 HILTON, H.W., Q.J. YUEN:

Adsorption of several pre-emergence herbicides by Hawaiian sugar cane soils.

J. Agr. Food Chem. 11, 230 - 234 (1963).

89 HOBEN, H.J., S.A. CHING, L.J. CASARETT:

A study of inhalation of pentachlorophenol by rats. III. Inhalation toxicity study.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15/4, 463 - 465 (1976).

90 HOBEN, H.J., S.A. CHING, L.J. CASARETT:

A study of inhalation of pentachlorophenol by rats. IV. Distribution and excretion of inhalated pentachlorophenol.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15/4, 466 - 474 (1976).

91 HUECK, H.J., J. LABRIJN:

Die schimmelfeste Ausrüstung von Baumwolle mit Pentachlorphenol und Laurylpentachlorphenol.

Textil-Rundschau 15, 467 - 472 (1960).

92 HUNTER, G.W., R.E. FREYTAG, L.S. RITCHIE, C. PAN, M. YOKAGAWA, D.E. POTTS:

Studies on schistosomiasis.
VI. Control of snail host of schistosomiasis in Japan with sodium pentachlorophenate (Santobrite).

Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1, 831 - 846 (1952).

93 ISHIZAWA, S., Y. ARAKI, J. SAWADA:

Response of soil microorganisms to pentachlorophenol.

Nippon Dojo-Hiryogaku Zasshi 48, 40 - 48 (1977), (Japan., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 87/48808t).

94 JAKOBSON, I., S. YLLNER:
Metabolism of ^{14}C-pentachlorophenol in the mouse.
Acta Pharmacol. 29, 513 - 524 (1971).

95 JIRASEK, L., J. KALENSKY, K. KUBEC, J. PAZDEROVA, E. LUKAS:
Chlorakne, Porphyria cutanea tarda und andere Intoxikationen durch Herbizide.
Hautarzt 27, 328 - 333 (1976).

96 JOHNSON, R.D., D.D. MANSKE:
Residue in Food and Feed.
Pest. Monitor. J. 9, 157 - 169 (1976).

97 JOHNSON, R.L., P.J. GEHRING, R.J. KOCIBA, B.A. SCHWETZ:
Chlorinated dibenzodioxins and pentachlorophenol.
Environ. Health Perspect. 5, 171 - 175 (1973).

98 JONES, K.H., D.M. SANDERSON, D.N. NOAKES:
Acute toxicity data for pesticides.
World Rev. of Pest. Control 7, 135 - 143 (1968).

99 JUNG, S.:
Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, 1. Aufl. 1962.

100 KEHOE, R.A., W. DEICHMANN-GRUEBLER, K.V. KITZMILLER:
Toxic effects upon rabbits of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 21, 160 - 172 (1939).

101 KIMBROUGH, R.D., R.E. LINDER:
The effect of technical and 99 % pure pentachlorophenol on the rat liver. Light microscopy and ultrastructure.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 33, 131 - 132 (1975).

102 KIMMIG, J., K.H. SCHULZ:

Berufliche Akne (sog. Chlorakne) durch chlorierte aromatische zyklische Äther.

Dermatol. 115, 540 - 546 (1957).

103 KLEMMER, H.W.:

Human health and pesticides - Community Pesticide Studies.

Res. Rev. 41, 55 - 63, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1972.

104 KLIMMER, O.R.:

Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel.

Hundt-Verlag, Hattingen (Ruhr), 2. Aufl. 1971, S. 163.

105 KNUDSEN, I., H.G. VERSCHUUREN, E.M. DEN TONKELAAR, R. KROES, P.F.W. HELLEMAN:

Short-term toxicity of pentachlorophenol in rats.

Toxicology 2, 141 - 152 (1974).

106 KOBAYASHI, K., S. KIMURA, E. SHIMIZU:

Studies on the metabolism of chlorophenols in fish. - IX. Isolation and identification of pentachlorophenyl-ß-glucuronide accumulated in bile of goldfish.

Bull. Japan. Soc. Sci. Fisheries 43, 601 - 607 (1977) (Engl.).

107 KOCH, H.:

Einführung in die Biopharmazie, Folge IV, Kompartimentanalyse.

ÖAZ 28, 477 - 482 (1974).

108 KOMORA, F., V. PASERIN:

Wood preservative.

Czech. 140,490 (Cl. B27K), 15. März 1971, Appl. PV 1572 - 66, in Chem. Abstr. 76, 155872d.

109 KRIZ, W.:
Der architektonische Aufbau der Rattenniere.
Z. Zellforsch. 82, 495 - 537 (1967).

110 LANGER, H.G., T.P. BRADY, L.A. DALTON, T.W. SHANNON, P.R. BRIGGS:
Thermal chemistry of chlorinated phenols.
Advan. Chem. Ser. 120, 26 - 32 (1973).

111 v. LANGEVELD, H.E.A.M.:
Harzadous substances - Determination of pentachlorophenol in toy paints.
J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 58, 19 - 22 (1975).

112 LARSEN, R.V., G.S. BORN, W.V. KESSLER, S.M. SHAW, D.C. VAN SICKLE:
Placental transfer and teratology of pentachlorophenol in rats.
Environ. Lett. 10, 121 - 128 (1975).

113 LARSEN, R.V., L.E. KIRSCH, S.M. SHAW, J.E. CHRISTIAN, G.S. BORN:
Excretion and tissue distribution of uniformly labeled ^{14}C-pentachlorophenol in rats.
J. Pharm. Sci. 61, 2004 - 2006 (1972).

114 LAURENT, M.A.:
Übersicht der in letzter Zeit unternommenen Forschungen über Indigo und seine Metamorphosen.
Ann. d. Chem. u. Pharm. 48, 314 (1843).

115 LEHMAN, A.J.:
Pesticides. Dermal toxicity.
Food & Drug Officials U.S. Quart. Bull. 15, 122 - 133 (1951) u. 16, 3 - 9 (1952).

116 LEONHARDT, H.:
Histologie und Zytologie des Menschen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1971, S. 359 - 371.

117 LEVIN, J.-O., C.-A. NILSSON:
Chromatographic determination of polychlorinated phenols, phenoxyphenols, dibenzofurans and dibenzodioxins in wooddust from worker environments.
Chemosphere 6, 443 - 448 (1977).

118 LUI, H., G.D. SWEENEY:
Hepatic metabolism of hexachlorobenzene in rats.
FEBS Letters 51/1, 225 - 226 (1975).

119 MAK-WERTE - LISTE DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, SENATSKOMMISSION ZUR PRÜFUNG GESUNDHEITSSCHÄDLICHER ARBEITSSTOFFE:
Mitteilung XIII, Boppard 1977.

120 MALEN'KII, V.P.:
Histological changes in organs of experimental animals caused by soil dust, chemical fertilizer, and toxic chemicals.
Gig. Sanit. 6, 15 - 18 (1977), (Russ., ref. Chem. Abstr. 87/63747r).

121 MARTINDALE:
The Extra Pharmacopoeia, N.W. Blacow, 26th ed.
The Pharmaceutical Press, London 1972, S. 1531.

122 MASON, M.F., S.M. WALLACE, E. FOERSTER, W. DRUMMOND:
Pentachlorophenol poisoning: Report of two cases.
J. Forensic Sci. 10, 136 - 147 (1965).

123 McCONNELL, E.E., J.A. MOORE, D.W. DALGARD:
Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following a single oral dose.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 43, 175 - 187 (1978).

124 McGAVACK, T.H., L.J. BOYD, F.V. PICCIONE, R. TERRANOVA:
Acute and chronic intoxications with sodium pentachlorophenate in rabbits.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 23, 239 - 251 (1941).

125 MELBY, E.C., N.H. ALTMAN:
Handbook of laboratory animal science.
Vol. III, CRC Press, Inc. Cleveland 1976.

126 MELNIKOV, N.N.:
Chemistry of pesticides.
Res. Rev. 36, 104 - 107, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1971.

127 MENON, J.A.:
Tropical hazards associated with the use of pentachlorophenol.
Brit. Med. J. 1, 1156 - 1158 (1958).

128 THE MERCK INDEX:
Merck & Co., Inc., ed. Paul Stecher, 9th ed., Rahway, New York, U.S.A. 1976, S. 921.

129 MERZ, V., W. WEITH:
Zur Kenntnis des Perchlorphenols.
Ber. d. dtsch. Chem. Ges. zu Berlin 5, 458 - 463 (1872).

130 MIEURE, J.P., O. HICKS, R.G. KALEY, P.R. MICHAEL:
Determination of trace amounts of chlorodibenzo-p-dioxins and chlorodibenzofurans in technical grade pentachlorophenol.
J. Chromatogr. Sci. 15, 275 - 277 (1977).

131 MONSANTO CHEMICAL CO.:
Tech. Bull. SC-3, St. Louis, Mo. (1958). Ref. bei Bevenue, A., H. Beckman: Pentachlorophenol: A discussion of its properties and its occurrence as a residue in human and animal tissue.
Res. Rev. 19, 83 - 134, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1967.

132 MUKHERJEE, S.K.:

Use of pentachlorophenol as an algicide in paddy fields in West Bengal.

Weed Res. 12, 389 - 390 (1972).

133 MUNAKATA, K., M. KUWAHARA:

Photochemical degradation products of pentachlorophenol.

Res. Rev. 25, 13 - 23, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1969.

134 MUNRO, I.B., D.C. OSTLER, A.F. MACHIN, M.P. QUICK:

Suspected poisoning by pentachlorophenol in sawdust.

Vet. Rec. 101, 525 (1977).

135 NAKAUE, H.S., R.S. CALDWELL, D.R. BUHLER:

Biphenols - uncouplers of phosphorylating respiration.

Biochem. Pharmacol. 21, 2273 - 2277 (1972).

136 NARAHU, T., J. HAYAKAWA, H. TAKAHASHI, Y. ISHIDA:

Gas chromatographic analysis of pentachlorophenol in soy sauce.

Shokuhin Eiseigahu Zasshi 6, 417 - 419 (1965), (Japan., Titel u. Abstr. in engl.).

137 NOMURA, S.:

Chlorophenol poisoning. I. Clinical examination of workers exposed to pentachlorophenol.

J. Sci. Labour 29, 474 - 483 (1953).

138 ORR, J.S., J. SHIMMINS:

Method for estimating individual drug-dosage regimens.

The Lancet, II, 771 - 773 (1969).

139 PANFILOVA, A.L.:

Stability of various antiseptic treated wood species in a subtropical climate.

Biol. Povrezhdeniya Stroit. Prom. Mater. 4, 154 - 160 (1973).
(Russ., Ref. Chem. Abstr. 82/81548c).

140 PARANT, M.:

Accidents cutanés dus au pentachlorophénate de sodium.

Arch. Mal. Prof. 21, 69 - 70 (1960).

141 PARR, L.J., M.G. GEE, D.G. LAND, D. ROBINSON, R.F. CURTIS:

Chlorophenols from wood preservation in broiler house litter.

J. Sci. Fd. Agric. 25, 835 - 841 (1974).

142 PETER:

Tödlicher Unfall eines Schülers.

Sichere Chemiearbeit 9, 73 (1974).

143 PIERCE, R.H., C.R. BRENT, H.P. WILLIAMS, S.G. REEVES:

Pentachlorophenol distribution in a fresh water ecosystem.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 18/2, 251 - 258 (1977).

144 PLAKHOVA, L.G.:

Allowable concentration of sodium pentachlorophenate in the air of working areas.

Gig. Toksikol. Pestits. klin. Otravlenii 4, 198 - 201 (1966), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 69/79965z).

145 PLIMMER, J.R.:

Technical pentachlorophenol: Origin and analysis of base-insoluble contaminants.

Environ. Health Perspect. 5, 41 - 48 (1973).

146 POLÁŠKOVÁ, V., P. MAIVALD, J. KÖNIG, B. CHUNDELA, J. SOBOTKA:
Lethal pentachlorophenol intoxication.
Soud. Lék. 14/2, 27 - 32 (1969), (Tschech., Titel u. Abstr. in engl.).

147 PRUITT, G.W., B.J. GRANTHAM, R.H. PIERCE JR.:
Accumulation and elimination of pentachlorophenol by the bluegill, Lepomis macrochirus.
Trans. Am. Fish. Soc. 106, 462 - 465 (1977).

148 RAPPE, C., C.-A. NILSSON:
An artifact in the gaschromatographic determination of impurities in pentachlorophenol.
J. Chromatogr. 67, 247 - 253 (1972).

149 RAO, K.R. (ed.):
Pentachlorophenol.
Environ. Sci. Res., Vol. 12, Plenum Press, New York 1978.

150 ROBERTS, H.J.:
Aplastic anemia due to pentachlorophenol and tetrachlorophenol.
South. Med. J. 56, 632 - 635 (1963).

151 ROBICHAUX, T.J.:
Bactericides used in drilling and completion operations, in:
"Environmental aspects of chemical use in well-drilling operations",
S. 183 - 191. Conference Proceedings, May 1975, Houston, Texas, Rep. No. EPA-560/1-75, U.S. Environmental Protection Agency.
(Ref. bei M.E. Tagatz, J.M. Ivey, J.C. Moore, H. Tobia: Effects of pentachlorophenol on the development of estuarine communities.
J. Toxicol. Environ. Health 3, 501 - 506 (1977)).

152 ROBSON, A.M., J.M. KISSANE, N.H. ELVICK, L. PUNDAVELA:
Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. I. Clinical features and treatment.
J. Pediat. 75, 309 - 316 (1969).

153 ROGANOV, V.F., N.I. ROGANOVA:
Hemostasis in persons affected by chlorinated hydrocarbons.
Kazan. Med. Zh. 1, 88 - 89 (1974), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 81/158089t).

154 ROZMAN, K., W. MÖLLER, M. IATROPOULOS, F. COULSTON, F. KORTE:
Ausscheidung, Körperverteilung und Metabolisierung von Hexachlorbenzol nach oraler Einzeldosis in Ratten und Rhesusaffen.
Chemosphere 5, 289 - 298 (1975).

155 SAKORNBUT, S.S., H.L. MORRILL:
Detection of pentachlorophenol in treated wood.
Anal. Chem. 27, 1259 - 1261 (1955).

156 SANBORN, J.R., W.F. CHILDERS, L.G. HANSEN:
Uptake and elimination of ^{14}C-hexachlorobenzene (HCB) by the green sunfish, Lepomis cyanellus Raf., after feeding contaminated food.
J. Agric. Food Chem. 25, 551 - 553 (1977).

157 SCHIPPER, I.A.:
Toxicity of wood preservatives for swine.
Am. J. Vet. Res. 22, 401 - 405 (1961).

158 SCHWETZ, B.A., P.A. KEELER, P.J. GEHRING:
The effect of purified and commercial grade pentachlorophenol on rat embryonal and fetal development.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 28, 151 - 161 (1974).

159 SCHWETZ, B.A., J.M. NORRIS, G.L. SPARSCHU, V.K. ROWE, P.J. GEHRING, J.L. EMERSON, C.G. GERBIG:
Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins.
Advan. Chem. Ser. 120, 55 - 69 (1973).

160 SCHWETZ, B.A., J.F. QUAST, P.A. KEELER, C.G. HUMISTON, R.J. KOCIBA:
Chronic toxicity and reproduction studies in rats given pentachlorophenol by the dietary route.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 41, 138 (1977).

161 SEIDEL, K.:
Eliminierung von Pentachlorphenol durch Pflanzen aus Gewässern.
Naturwiss. 61, 81 (1974).

162 SHIFF, C.J., B. GARNETT:
The short-term effects of three molluscicides on the microflora and microfauna of small, biologically stable ponds in Southern Rhodesia.
Bull. Wld. Hlth. Org. 25, 543 - 547 (1961).

163 SMEJTEK, P., K. HSU, W.H. PERMAN:
Electrical conductivity in lipid bilayer membranes induced by pentachlorophenol.
Biophys. J. 16, 319 - 336 (1976).

164 SPENCER, G.R.:
Poisoning of cattle by pentachlorophenol in kerosene.
Symposium on poisoning, case 12.
J. Amer. Vet. Med. Assoc. 1, 299 - 300 (1957).

165 SPYNU, E.J., E.G. MOLOZHANOVA, K.S. STEFANSKII:
Hygienic standardization of pesticides in soil.
Khim. Sel'sk. Khoz. 13, 789 - 791 (1975), (Russ., engl. Titel u. Abstr. in Chem. Abstr. 84/26832g).

166 STEHL, R.H., R.R. PAPENFUSS, R.A. BREDEWEG, R.W. ROBERTS:
The stability of pentachlorophenol and chlorinated dioxins to sunlight, heat and combustion.
Advan. Chem. Ser. 120, 119 - 125 (1973).

167 STOHLMAN, E.F.:
The toxicity of some related halogenated derivatives of phenol.
Public Health Reports 66, 1303 - 1312 (1951).

168 STROGANOW, N.S.:
Chemische Wasserverunreinigung und Gründe der Veränderung der Hydrobiontenzahl.
Verh. Internat. Verein. Limnol. 18, 955 - 960 (1972).

169 STRUFE, R., R. GÖNNERT:
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Umweltfaktoren auf die Wirksamkeit von Bayluscid.
Biol. Bundesanstalt für Land- u. Forstwirtschaft. Pflanzenschutz-Nachr. Bayer 15, 50 - 67 (1962).

170 TAGATZ, M.E., J.M. IVEY, J.C. MOORE, M. TOBIA:
Effects of pentachlorophenol on the development of estuarine communities.
J. Toxicol. Environ. Health 3, 501 - 506 (1977).

171 TASHIRO, S., T. SASOMOTO, T. AIKAWA, S. TOKUNAGA, E. TANIGUCHI, M. ETO:
Metabolism of pentachlorophenol in mammals.
Nippon Nogei Kagaku Kaishi 44, 124 - 129 (1970). (Japan., Titel u. Abstr. in engl.).

172 TOLEDO, J.V., C.S. MONTEIRO da SILVA, M.S. BULHOES, L.A. PAES LEME, J.A. da SILVA NETTO, B. GILBERT:
Snail control in urban sites in Brazil with slow-release hexabutyldistannoxane and pentachlorophenol.
Bull. Wld. Hlth. Org. 54, 421 - 425 (1976).

173 TRUHAUT, R., G. VITTE, E. BOUSSEMART:

Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. I. - Propriétés. Caractérisation et dosage dans les milieux biologiques.

Arch. Mal. Prof. 13, 561 - 567 (1952).

174 TRUHAUT, R., P. l'EPÉE, E. BOUSSEMART:

Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. II. - Intoxications professionnelles dans l'industrie du bois. Observations de deux cas mortels.

Arch. Mal. Prof. 13, 567 - 569 (1952).

175 TRUHAUT, R., G. VITTE, E. BOUSSEMART:

Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. III. - Etude des intoxications experimentales aiguë et chronique chez le lapin. Influence de l'état rénal.

Arch. Mal. Prof. 13, 570 - 574 (1952).

176 VAUGHN, C.M., L. OLIVIER, J.R. HENDRICKS, T.T. MACKIE:

Mollusciciding operations in an endemic area of schistosomiasis in the Dominican Republic.

Amer. J. Trop. Med. Hyg. 3, 518 - 528 (1953).

177 VERMEER, K., R.W. RISEBROUGH, A.L. SPAANS, L.M. REYNOLDS:

Pesticide effects in fishes and birds in rice fields of Surinam, South America.

Environ. Pollut. 7, 217 - 236 (1974).

178 VERORDNUNG

über Pflanzenschutzmittel in oder auf Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft und Tabakerzeugnissen (Höchstmengenverordnung Pflanzenbehandlungsmittel) vom 13. Juni 1978.

Bundesgesetzblatt, Jg. 1978, Teil I, S. 734.

179 VINOGRADOVA, V.K., P.J. KALYAGANOV, L.T. SUDONINA, G.P. ELIZAROV:

Hygienic characteristics of working conditions and health status of workers engaged in the production of sodium pentachlorophenate.

Gig. Tr. Prof. Zabol. 8, 11 - 13 (1973), (Titel u. Abstr. in engl.).

180 VROCHINSKY, K.K.:

Setting up of estimated maximum permissible and allowable concentrations of pesticides in environmental objects, based on the principles of complex (integral) standardization.

Gig. Truda i Prof. Zabol. 12, 31 - 34 (1974), (Titel u. Abstr. in engl.).

181 WAGNER, J.G.:

Fundamentals of clinical pharmacokinetics.

Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois 62341, 1st edition 1975.

182 WALTERS, C.S.:

The effects of copper naphthenate and pentachlorophenol on livestock.

Proceeding of the annual meeting of the American Wood-Preservers Association 48, 302 - 313 (1952).

183 WARREN, G.F.:

Rate of leaching and breakdown of several herbicides in different soils.

Proc. Annual Meeting of the North Central Weed Control Conf. 11, 5 - 6 (1954).

184 WATANABE, I.:

Pentachlorophenol - decomposing and PCP-tolerant bacteria in field soil treated with PCP.

Soil Biol. Biochem. 9, 99 - 103 (1977).

185 WEINBACH, E.C.:

The effect of pentachlorophenol on oxidative phosphorylation.

J. Biol. Chem. 210, 545 - 550 (1954).

186 WEINBACH, E.C.:

The influence of pentachlorophenol on oxidative and glycolytic phorphorylation in snail tissue.

Arch. Biochem. Biophys. 64, 129 - 143 (1956).

187 WEINBACH, E.C.:

Biochemical basis for the toxicity of pentachlorophenol.

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 43, 393 - 397 (1957).

188 WEINBACH, E.C., W.J. BOWEN:

The effect of pentachlorophenol on the adenosinetriphosphatase and contractile properties of psoas-muscle preparations.

Biochim. et Biophys. Acta 30, 476 - 484 (1958).

189 WEINBACH, E.C., J. GARBUS:

The interaction of uncoupling phenols with mitochondria and with mitochondrial protein.

J. Biol. Chem. 240, 1811 - 1819 (1965).

190 WEINBACH, E.C., J. GARBUS:

Restoration by albumin of oxidative phosphorylation and related reactions.

J. Biol. Chem. 241, 169 - 175 (1966).

191 WILKINSON, J.E.:

Interference of 2,3,4,4,5,6-hexachloro-2,5-cyclohexadien-1-one in the gas-liquid chromatographic analysis of octachlorodibenzo-p-dioxin in commercial pentachlorophenol.

J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 58, 974 - 977 (1975).

192 WILLIAMS, D.T., H.M. CUNNINGHAM, B.J. BLANCHFIELD:

Distribution and excretion of octachlorodibenzo-p-dioxin in the rat.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7/1, 57 - 62 (1972).

193 WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN:

Dokumenta Geigy, 7. Aufl.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1975.

194 YOUNG, H.Y.:

Pesticide and growth regulator residue in pineapple.

Res. Rev. 35, 81 - 101, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1971.

195 YOUNG, J.F., T.J. HALEY:

A pharmacokinetic study of pentachlorophenol poisoning and the effect of forced diuresis.

Clin. Toxicol. 12, 41 - 48 (1978).

196 ZITKO, V., O. HUTZINGER, P.M.K. CHOI:

Determination of pentachlorophenol and chlorobiphenylols in biological samples.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 12/6, 649 - 653 (1974).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F.H. Kemper, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, danke ich vielmals für die Überlassung des Themas, seine jederzeit bereitwillige Beratung sowie die wohlwollend - kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Für die freundschaftliche Beaufsichtigung der experimentellen Arbeit und die stets aufschlußreichen Diskussionen über Versuchsergebnisse und Literatur bin ich Herrn Dr. H.P. Bertram zu tiefem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. G. Henke danke ich für die Unterstützung bei den autoradiographischen Untersuchungen sowie Herrn Dr. R. Mrongovios für die Erörterung pharmakokinetischer Fragestellungen.

Die praktische Durchführung der Tierversuche war nur in einem interessierten und disziplinierten Team möglich. Hierfür danke ich:

Frau C. Donay
Frau S. Fieke
Frau G. Meyer
Frau R. Müller
Frau D. Willner

Lebenslauf

24.12.1949	geboren als Tochter des Arztes Georg Zenzen und seiner Frau Martha in Düsseldorf
Schulbesuch	
1956 - 1960	Suitbertus-Volksschule in Dortmund
1960 - 1968	Mallinckrodt-Gymnasium in Dortmund
30.05.1968	Abitur
Praktikum	
1968 - 1970	Apotheken-Praktikum in der Zehnthof-Apotheke in Dortmund
30.09.1970	Pharmazeutisches Vorexamen
Studium	
1970 - 1971	zweisemestriges Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilian-Universität München
1971/72	einsemestriges Studium der Chemie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
1972 - 1974	Studium der Pharmazie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
23.04.1974	Pharmazeutisches Staatsexamen
19.07.1974	Approbation als Apotheker
seit 1976	Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
22.03.1978	Ärztliche Vorprüfung
Weitere Berufsausbildung	
1974 - 1976	wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Während dieser Zeit Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. F.H. Kemper
seit 1976	wissenschaftliche Angestellte am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

8. TABELLARISCHER ANHANG

In den nachfolgenden Tabellen sind für jedes Organ der Gruppen 1 - 22 die Mittelwerte mit Standardabweichung und mittlerem Fehler angegeben. Anzahl der Tiere in einer Gruppe: n = 5.

Mit * gekennzeichnete Werte sind mit n = 4 berechnet. Da bei der Analytik dieser Organe das Gesamtorgan aufgearbeitet werden mußte, war eine Wiederholung von Einzeluntersuchungen im Falle von verfahrenstechnischen Ausfällen nicht möglich und erklärt so das Fehlen einzelner Meßwerte; ebenso wurden statistisch gesicherte Ausreißer exkludiert.

HERZ ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	86,62	15,31	6,85	19,38	3,63	1,62
2	55,44	24,24	10,84	12,50	4,84	2,16
3	35,74	9,70	4,34	8,10	2,24	1,00
4	62,42	11,08	4,96	14,57	2,86	1,28
5	55,52	9,96	4,46	12,61	2,40	1,07
6	28,10	6,72	3,00	6,60	1,53	0,70
7	64,78	18,27	8,17	14,88	3,93	1,76
8	47,04	5,84	2,61	11,14	1,76	0,79
9	33,98	12,80	5,73	7,90	2,91	1,30
10	47,13	9,80	4,38	10,95	2,19	0,98
11	30,95	7,88	3,52	7,10	1,79	0,80
12	55,70	9,49	4,24	13,06	2,20	0,98
13	40,03	2,95	1,32	9,41	0,63	0,28
14	61,27	18,53	8,29	14,17	4,34	1,94
15	46,47	11,00	4,92	10,73	2,52	1,13
16	48,76	12,08	5,40	11,22	2,73	1,22
17	44,24	14,02	6,27	8,76	0,42	0,21
18	35,22	1,28	0,57	8,26	0,27	0,12
19	42,49	12,27	5,49	10,01	2,83	1,27
20	40,53	7,12	3,18	9,36	1,60	0,71
21	47,04	9,87	4,41	10,75	2,16	0,97
22	54,82	14,40	6,44	12,71	3,54	1,59

LUNGE ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	95,17	17,42	7,79	18,90	3,86	1,73
2	67,54	25,37	11,35	13,79	5,75	2,57
3	48,10	14,87	6,65	9,65	2,99	1,34
4	74,96*	8,64	4,32	15,07*	1,73	0,87
5	74,43	14,69	6,57	14,96	3,03	1,36
6	41,82	8,41	3,74	8,39	1,76	0,79
7	85,33	27,56	12,32	17,67	5,78	2,58
8	65,65	10,61	4,75	13,37	1,99	0,89
9	46,65	14,12	6,32	9,23	3,01	1,35
10	69,42	18,87	8,44	13,90	3,44	1,54
11	43,15	11,19	5,01	8,83	2,18	0,97
12	79,54	12,88	5,76	16,13	2,45	1,10
13	60,09	5,22	2,33	12,26	1,05	0,47
14	94,53	24,06	10,76	19,22	4,84	2,16
15	69,08	19,75	8,83	13,76	3,85	1,72
16	63,57	21,46	9,60	13,04	4,26	1,91
17	58,27	11,77	5,26	11,93	2,48	1,11
18	52,10	3,55	1,59	10,56	0,82	0,37
19	60,09	15,17	6,79	12,04	3,24	1,45
20	58,26	10,39	4,65	11,08	2,19	0,71
21	63,66	11,52	5,15	13,01	2,31	1,03
22	75,51	20,55	9,19	15,38	4,27	1,91

L E B E R ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	149,91	19,71	8,81	44,53	6,35	2,84
2	121,60	31,88	14,26	36,17	9,35	4,18
3	114,56	19,97	8,93	33,59	5,93	2,65
4	172,73	19,87	8,89	51,77	5,27	2,36
5	166,31	20,97	9,38	49,53	6,59	2,95
6	148,38	25,11	11,23	43,68	7,27	3,25
7	186,02	21,08	9,43	56,45	6,31	2,82
8	176,68	26,65	11,92	52,69	7,74	3,46
9	161,65	28,13	12,58	47,50	8,11	3,63
10	194,60	17,60	7,87	58,58	5,06	2,26
11	186,26	19,32	8,64	55,25	5,45	2,44
12	212,10	22,53	10,08	64,02	6,13	2,74
13	235,24	28,23	12,63	70,27	8,55	3,82
14	254,14	41,92	18,87	75,80	12,08	5,40
15	238,11	21,53	9,63	70,98	6,46	2,89
16	257,01	39,09	17,48	76,31	11,22	5,02
17	224,03	15,63	6,99	67,89	5,18	2,31
18	229,95	26,70	11,94	68,83	7,49	3,35
19	219,53	20,20	9,03	66,41	5,53	2,47
20	207,20	24,02	10,74	62,99	6,79	3,04
21	231,40	41,66	18,63	70,01	11,77	5,26
22	221,29	18,08	8,08	67,40	4,69	2,10

N I E R E ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	174,18	22,50	10,06	42,88	6,56	2,93
2	123,72	36,03	16,11	29,04	7,98	3,57
3	87,85	15,90	7,11	20,73	3,87	1,73
4	179,47	26,23	11,73	42,09	5,00	2,24
5	167,30	25,21	11,27	40,00	6,70	3,00
6	114,25	15,11	6,76	27,35	3,65	1,63
7	205,96	39,80	17,80	49,31	8,62	3,85
8	168,10	10,85	4,85	40,07	2,24	1,00
9	123,12	25,64	11,47	29,08	5,46	2,44
10	186,51	30,80	13,77	44,55	7,54	3,37
11	144,70	19,25	8,61	35,15	4,96	2,22
12	199,97	23,35	10,44	48,77	5,12	2,29
13	190,61	32,09	14,35	45,69	7,55	3,38
14	272,42	70,40	31,48	65,07	17,22	7,70
15	241,33	34,37	15,37	57,47	8,32	3,72
16	245,38	24,22	10,83	58,09	7,04	3,15
17	223,69	22,17	9,91	52,73	4,47	2,00
18	220,11	29,08	13,01	51,98	5,82	2,60
19	234,99	20,03	8,96	56,74	5,62	2,52
20	222,88	20,80	9,30	52,59	4,39	1,96
21	222,20	20,42	9,13	53,66	4,66	2,08
22	258,12	34,07	15,24	62,10	7,67	3,43

MILZ ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	31,31	3,99	1,79	7,35	1,12	0,50
2	21,14	7,76	3,47	4,56	1,68	0,75
3	14,56	4,42	1,98	3,22	0,98	0,44
4	27,23	5,30	2,37	6,12	1,16	0,52
5	24,36	5,11	2,29	5,43	1,13	0,50
6	13,81	4,37	1,96	3,10	1,04	0,47
7	28,27	7,12	3,19	6,27	1,56	0,70
8	22,12	1,79	0,80	4,91	0,43	0,19
9	14,36	4,29	1,92	3,22	1,00	0,45
10	20,63	3,41	1,53	5,13	1,33	0,59
11	15,49	3,10	1,39	3,45	0,70	0,31
12	28,18	4,51	2,02	6,31	1,05	0,47
13	19,17	0,64	0,29	4,44	0,28	0,13
14	31,70	10,70	4,79	6,92	2,30	1,03
15	26,40	5,30	2,37	5,79	1,23	0,55
16	25,64	6,09	2,73	5,59	1,33	0,58
17	20,86	1,21	0,54	4,57	0,32	0,14
18	17,10	1,64	0,74	3,73	0,34	0,15
19	21,66	5,41	2,42	4,78	1,16	0,52
20	20,77	3,14	1,41	4,52	0,62	0,28
21	22,56	4,15	1,86	4,97	0,91	0,41
22	26,82	7,79	3,48	5,88	1,71	0,76

MAGEN ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	37,17	2,94	1,32	7,80	0,92	0,41
2	29,20	13,82	6,18	6,41	2,84	1,25
3	18,66	5,58	2,50	4,14	1,22	0,55
4	33,04	8,44	3,77	7,44	1,77	0,79
5	30,32	4,50	2,01	6,71	0,97	0,44
6	16,57	3,91	1,75	3,75	0,86	0,39
7	29,68	7,63	3,41	6,68	1,70	0,76
8	23,22	2,51	1,12	5,26	0,65	0,29
9	18,55	7,84	3,51	4,15	1,72	0,77
10	24,38	4,34	1,94	5,48	0,97	0,44
11	17,18	3,50	1,56	3,90	0,77	0,35
12	29,35	4,82	2,16	6,68	1,07	0,48
13	20,62	1,38	0,62	4,71	0,33	0,15
14	33,49	10,98	4,91	7,51	2,47	1,11
15	24,71	8,45	3,78	5,52	1,90	0,85
16	23,19	6,07	2,71	5,23	1,32	0,59
17	20,11	3,70	1,65	4,53	0,82	0,36
18	19,58	2,53	1,13	4,29	0,58	0,26
19	19,84*	6,01	3,00	4,44*	1,32	0,66
20	22,72	6,80	3,04	5,08	1,44	0,64
21	23,58	3,87	1,73	5,39	0,76	0,34
22	25,38	7,39	3,30	5,76	1,70	0,76

DUODENUM ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	57,20	10,38	4,64	12,48	2,80	1,25
2	37,75	13,45	6,02	8,09	2,55	1,14
3	23,52	7,37	3,30	5,07	1,56	0,70
4	44,61	8,16	3,65	10,16	1,58	0,71
5	37,02	8,21	3,67	8,21	1,78	0,79
6	20,22*	5,61	2,80	4,55*	1,20	0,60
7	50,67*	7,54	3,77	11,60*	1,68	0,84
8	35,90	5,90	2,64	7,94	1,42	0,63
9	27,20	8,25	3,69	6,03	1,89	0,85
10	33,36	6,06	2,71	7,38	1,45	0,65
11	22,50	4,83	2,16	4,99	1,09	0,49
12	40,10	5,22	2,33	9,53	0,79	0,35
13	31,60	4,51	2,02	7,13	0,98	0,44
14	45,28	13,74	6,15	9,94	2,93	1,31
15	34,47	9,92	4,44	7,58	2,23	1,00
16	34,59	8,53	3,82	7,49	1,74	0,78
17	28,73	4,89	2,19	6,44	1,05	0,47
18	26,11	2,14	0,96	5,75	0,67	0,30
19	31,65	6,38	2,85	7,23	1,70	0,76
20	28,74	3,14	1,40	6,38	0,72	0,32
21	30,97	4,10	1,83	7,15	0,93	0,42
22	37,19	9,48	4,24	8,39	2,17	0,97

COLON ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	66,51	9,06	4,05	13,77	2,16	0,97
2	41,88	12,51	5,60	8,61	2,63	1,18
3	27,63	6,56	2,93	5,62	1,54	0,69
4	45,61	6,54	2,93	9,52	0,97	0,43
5	39,29	6,44	2,88	7,99	1,37	0,61
6	23,84	6,49	3,24	4,97	1,34	0,67
7	55,62(N=2)	3,16	2,24	11,93(N=2)	0,73	0,52
8	44,20*	3,28	1,64	9,08*	0,50	0,25
9	28,67	9,59	4,29	5,98	1,03	0,86
10	39,93	4,06	1,81	8,14	1,06	0,48
11	30,01	4,77	2,13	6,28	0,94	0,42
12	45,82	6,27	2,80	9,78	1,31	0,59
13	35,92*	2,27	1,14	8,19*	1,11	0,56
14	51,84	16,94	7,57	10,67	3,46	1,55
15	36,57	9,41	4,21	7,55	1,92	0,86
16	40,56	7,40	3,31	8,22	1,28	0,57
17	32,79	1,71	0,77	6,92	0,44	0,20
18	27,43	1,20	0,54	5,76	0,29	0,13
19	36,72	7,29	3,26	8,24	1,95	0,87
20	35,69	5,11	2,28	7,74	1,15	0,52
21	39,02	5,42	2,43	8,33	1,18	0,53
22	47,27	7,02	3,14	9,85	1,58	0,71

FETT ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	50,67	11,49	5,14	14,62	3,16	1,41
2	31,95	15,93	7,12	9,11	3,73	1,67
3	19,65	5,78	2,59	5,86	1,99	0,89
4	34,61	6,63	2,96	10,33	1,94	0,87
5	33,86	7,15	3,20	9,39	1,08	0,88
6	19,02	3,03	1,36	5,42	1,06	0,47
7	31,95	9,89	4,42	9,68	2,78	1,24
8	26,45	4,66	2,08	7,71	0,64	0,28
9	22,27	10,56	4,72	6,45	3,06	1,37
10	27,16	3,91	1,75	7,90	0,91	0,40
11	20,67	4,91	2,19	6,13	1,36	0,61
12	36,24	9,78	4,37	10,26	2,16	0,97
13	23,43	1,96	0,88	7,14	0,78	0,35
14	36,19	11,76	5,26	10,91	4,16	1,86
15	30,12	8,83	3,95	8,78	2,42	1,08
16	25,45	5,46	2,44	7,66	1,70	0,76
17	22,24	3,58	1,60	7,00	0,62	0,28
18	20,85	2,53	1,13	6,29	0,90	0,40
19	27,07	6,70	3,00	8,27	2,27	1,01
20	22,78	6,08	2,72	6,99	1,77	0,79
21	26,44	2,93	1,31	8,14	0,95	0,43
22	24,40	4,11	1,84	7,97	1,60	0,71

MUSKEL ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	26,75	4,89	2,19	6,73	1,02	0,45
2	17,54	7,37	3,29	4,09	1,73	0,77
3	12,64	3,94	1,76	3,08	1,05	0,47
4	23,13	5,20	2,33	5,65	1,32	0,59
5	18,20	2,45	1,10	4,34	0,58	0,26
6	10,62	2,66	1,19	2,53	0,60	0,27
7	20,65	4,36	1,95	5,04	1,08	0,48
8	15,41	2,53	1,13	3,72	0,72	0,32
9	11,47	4,15	1,86	2,75	0,97	0,43
10	15,46	1,78	0,79	3,71	0,44	0,20
11	10,49	2,62	1,17	2,56	0,61	0,27
12	17,33	2,09	0,93	4,29	0,52	0,23
13	13,54	1,83	0,82	3,38	0,43	0,19
14	19,96	4,51	2,01	5,67	2,27	1,02
15	14,47	3,95	1,76	3,52	0,95	0,42
16	13,11	3,71	1,66	3,23	0,92	0,41
17	11,88	1,07	0,48	2,93	0,34	0,15
18	11,04	2,41	1,08	2,71	0,59	0,26
19	12,99	3,49	1,56	3,18	0,85	0,38
20	12,61	2,59	1,16	3,13	0,70	0,31
21	12,87	2,25	1,01	3,18	0,49	0,22
22	16,50	4,80	2,15	4,07	1,17	0,52

HODEN ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	85,82	13,66	6,11	11,75	2,40	1,07
2	69,26	23,37	10,45	9,27	3,16	1,41
3	45,81	9,48	4,24	6,15	1,31	0,58
4	77,54	11,19	5,01	10,61	1,65	0,74
5	73,24	14,09	6,30	9,89	1,92	0,79
6	47,72	11,79	5,27	6,57	1,60	0,72
7	87,38	21,84	9,77	12,04	2,98	1,33
8	70,23	13,79	6,17	9,17	1,38	0,62
9	52,15	12,48	5,58	7,75	2,68	1,20
10	70,79	17,57	7,86	9,54	2,30	1,03
11	53,66	16,00	7,15	7,17	2,43	1,08
12	72,70	9,84	4,40	9,82	1,33	0,60
13	59,83	11,26	5,03	8,19	1,75	0,78
14	79,56	24,38	10,90	10,86	3,36	1,50
15	68,83	18,97	8,48	9,27	2,49	1,11
16	63,23	14,64	6,55	8,64	1,94	0,87
17	55,38	6,82	3,05	7,50	0,93	0,41
18	46,07	5,11	2,29	6,17	0,69	0,31
19	69,56	20,82	9,31	9,00	2,65	1,19
20	58,15	9,93	4,44	7,60	1,27	0,57
21	62,00	13,30	5,95	8,47	1,71	0,77
22	66,67	19,10	8,54	8,94	2,63	1,18

SAMENBLASE ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	47,21	6,70	3,00	11,24	2,17	0,97
2	38,88	14,24	6,37	8,28	2,89	1,29
3	24,34	8,28	3,70	5,42	1,75	0,78
4	38,67	8,34	3,73	8,82	1,92	0,86
5	36,88	6,57	2,94	8,53	1,49	0,66
6	35,75*	28,50	16,45	8,16*	6,52	3,76
7	47,51*	8,81	4,41	11,09*	2,74	1,37
8	34,19*	4,51	2,26	7,69*	1,12	0,56
9	24,72	7,90	3,53	5,60	1,75	0,78
10	34,50	7,16	3,20	8,31	1,79	0,80
11	24,24	4,29	1,92	5,56	1,04	0,47
12	43,20*	10,58	5,29	9,55*	2,12	1,06
13	30,74*	2,84	1,42	6,92*	0,75	0,38
14	40,63	10,44	4,67	9,21	2,32	1,04
15	33,77	10,69	4,78	7,66	2,35	1,05
16	27,97	5,36	2,40	6,42	1,32	0,59
17	26,35	3,32	1,48	6,07	0,73	0,33
18	22,38	1,75	0,78	5,06	0,49	0,22
19	27,03	6,23	2,78	6,33	1,63	0,73
20	26,26	4,84	2,17	6,00	1,08	0,48
21	27,37	4,67	2,09	6,52	1,00	0,45
22	31,86	11,70	5,23	7,27	2,43	1,09

SCHILDDRÜSEN ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	75,19	9,86	4,41	23,59	4,26	1,90
2	45,30	13,16	5,89	12,17	3,80	1,70
3	33,74	12,91	5,77	8,43	2,51	1,12
4	56,39	15,41	6,89	16,17	3,96	1,77
5	45,05	9,64	4,31	14,88	3,35	1,50
6	25,97	4,00	1,79	8,19	1,59	0,71
7	59,04	13,65	6,10	17,86	4,52	2,02
8	47,26	6,08	2,72	13,18	1,71	0,76
9	36,58	15,08	6,75	10,19	3,42	1,53
10	42,93	6,90	3,09	13,11	2,79	1,25
11	33,05	2,87	1,28	10,90	1,50	2,26
12	55,97	20,13	9,00	18,45	9,07	4,06
13	43,31	10,97	4,91	14,13	3,66	1,64
14	55,94	10,51	4,70	15,49	2,37	1,06
15	45,91	12,00	5,37	12,99	3,28	1,47
16	48,36	9,15	4,09	13,29	1,80	0,80
17	43,56	7,10	3,22	11,82	1,72	0,77
18	54,66	12,59	5,63	14,16	3,88	1,74
19	47,66	8,29	3,71	14,23	2,61	1,17
20	46,54	6,19	2,77	12,04	0,63	0,28
21	55,92	14,44	6,46	16,05	3,50	1,56
22	51,02	13,09	5,85	14,74	3,51	1,57

HYPOPHYSE ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	68,62	11,94	5,34	14,65	2,74	1,22
2	38,99*	19,65	9,83	8,98*	4,79	2,40
3	31,76	7,95	3,55	5,71	1,29	0,58
4	58,19	21,60	9,66	11,14	2,67	1,20
5	53,87	16,46	7,36	9,70	1,85	0,83
6	26,38	7,62	3,41	5,82	1,41	0,63
7	61,41	18,73	8,38	13,45	4,78	2,14
8	51,83	6,36	2,84	11,42	1,68	0,75
9	29,92	8,32	3,72	6,88	2,18	0,97
10	41,91	2,38	1,06	9,94	0,73	0,33
11	26,25	7,56	3,38	6,33	1,33	0,59
12	50,65	14,25	6,37	12,27	3,73	1,67
13	30,62	4,61	2,06	7,30	1,36	0,61
14	49,74	10,76	4,81	12,90	3,56	1,59
15	41,39	14,05	6,28	9,18	3,28	1,47
16	42,45	13,94	6,23	9,50	3,11	1,39
17	31,53*	5,55	2,78	6,83*	1,29	0,65
18	31,64	8,66	3,87	6,60	1,69	0,76
19	41,95	11,62	5,20	9,04	2,15	0,96
20	36,19	11,35	5,08	8,21	1,79	0,80
21	41,91	12,86	5,75	9,75	1,50	0,67
22	48,52	19,29	8,62	11,25	4,00	1,79

GROSSHIRN ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	20,65	3,52	1,57	4,34	0,81	0,36
2	12,11	4,83	2,16	2,49	0,99	0,44
3	7,59	2,15	0,96	5,42	1,75	0,78
4	14,80	4,24	1,90	3,25	0,87	0,39
5	12,44	3,31	1,48	2,75	0,65	0,29
6	6,71	1,74	0,78	1,43	0,37	0,17
7	15,18	4,90	2,19	3,20	1,05	0,47
8	10,62	1,14	0,51	2,25	0,21	0,10
9	7,07	2,98	1,33	1,49	0,63	0,28
10	10,73	2,45	1,10	2,25	0,52	0,23
11	7,38	1,64	0,74	1,58	0,34	0,15
12	12,22	1,63	0,73	2,64	0,36	0,16
13	9,08	0,83	0,37	1,98	0,23	0,10
14	15,82	5,46	2,44	3,33	1,16	0,52
15	11,01	3,39	1,51	2,31	0,70	0,31
16	10,78	3,61	1,62	2,29	0,76	0,34
17	9,12	1,63	0,73	1,92	0,34	0,15
18	8,86	0,66	0,29	1,88	0,12	0,05
19	9,16	3,06	1,37	1,97	0,68	0,31
20	9,05	2,00	0,89	1,90	0,40	0,18
21	10,62	2,60	1,16	2,23	0,55	0,25
22	12,95	4,92	2,20	2,76	1,07	0,48

KLEINHIRN ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	20,87	3,16	1,41	5,00	1,26	0,56
2	12,33	5,57	2,49	2,80	1,25	0,56
3	7,38	2,30	1,03	1,75	0,49	0,22
4	14,44	5,28	2,36	3,52	1,17	0,52
5	13,00	2,87	1,28	2,97	0,64	0,29
6	6,31*	2,05	1,18	1,40*	0,46	0,27
7	14,52(N=1)	--	--	3,23(N=1)	--	--
8	11,41*	1,58	0,79	2,52*	0,33	0,17
9	7,86*	4,89	2,44	1,71*	1,05	0,52
10	11,09	2,63	1,18	2,41	0,57	0,25
11	8,63	2,72	1,22	1,91	0,57	0,25
12	13,19	1,82	0,81	2,90	0,39	0,17
13	9,44	0,70	0,31	2,08	0,18	0,08
14	17,65	5,99	2,68	3,85	1,31	0,59
15	12,13	4,05	1,81	2,64	0,89	0,40
16	11,55	3,57	1,59	2,49	0,77	0,35
17	9,96	2,02	0,90	2,12	0,49	0,22
18	9,42	1,29	0,58	2,05	0,30	0,13
19	9,57	2,94	1,31	2,11	0,66	0,29
20	9,40	2,03	0,91	2,03	0,43	0,19
21	11,32	3,24	1,45	2,51	0,81	0,36
22	13,70	4,83	2,16	2,95	1,05	0,47

RÜCKENMARK ♂

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	20,17	3,47	1,55	6,15	1,12	0,50
2	13,28	6,36	2,85	3,68	1,67	0,75
3	8,15	1,98	0,89	2,37	0,61	0,27
4	15,09	3,18	1,41	4,92	1,50	0,67
5	13,15	2,38	1,07	3,82	0,75	0,34
6	7,13	1,80	0,81	2,09	0,53	0,24
7	15,89	4,47	2,00	4,56	1,35	0,61
8	11,04	1,22	0,55	3,16	0,35	0,16
9	8,00	3,02	1,35	2,30	0,88	0,39
10	11,77	2,46	1,10	3,30	0,63	0,28
11	8,22	1,94	0,87	2,40	0,59	0,27
12	13,17	1,70	0,76	3,83	0,52	0,23
13	9,59	0,72	0,32	2,77	0,25	0,11
14	17,09	6,25	2,80	4,89	1,77	0,79
15	12,05	4,10	1,83	3,46	1,16	0,52
16	11,39	3,69	1,65	3,32	1,17	0,52
17	9,64	2,09	0,94	2,82	0,58	0,26
18	9,34	1,04	0,46	2,69	0,26	0,12
19	9,89	3,44	1,54	2,85	1,06	0,48
20	9,03	1,92	0,86	2,60	0,53	0,24
21	10,05	2,32	1,04	2,92	0,70	0,31
22	13,40	4,84	2,16	3,87	1,41	0,63

VOLLBLUT ♂ / PLASMA ♂

Gruppe	Vollblut Mittelwert (dpm/mg)	Vollblut Stand.-Abw.	Vollblut Mittl. Fehler	Plasma Mittelwert (dpm/mg)	Plasma Stand.-Abw.	Plasma Mittl. Fehler
1	49,12	7,44	3,33	75,82	12,44	5,56
2	33,55	14,13	6,32	51,89	19,46	8,70
3	24,07	7,84	3,50	33,95	10,23	4,57
4	43,80	8,90	3,98	64,13	13,70	6,12
5	36,62	8,42	3,77	59,18	12,47	5,58
6	18,63	4,41	1,97	30,02	6,83	3,05
7	38,85	11,46	5,12	66,56	17,31	7,74
8	28,00	5,08	2,27	50,95	6,78	3,03
9	22,89	6,89	3,12	34,23	9,95	4,45
10	30,35	5,18	2,32	49,49	7,05	3,15
11	21,12	6,02	2,69	33,06	6,96	3,11
12	35,20	6,79	3,03	53,96	10,04	4,49
13	25,95	2,49	1,11	50,83*	4,09	2,05
14	40,99	15,58	6,97	76,79	29,39	13,14
15	31,64	10,62	4,75	54,25	20,13	9,00
16	28,25	8,11	3,63	49,42	22,43	10,03
17	25,44	6,13	2,74	45,01	14,78	6,61
18	22,83	3,47	1,35	36,30	2,40	1,07
19	28,69	7,54	3,37	39,85	10,31	4,61
20	26,18	5,72	2,56	42,19	9,41	4,21
21	31,89	6,38	2,86	47,91	8,45	3,78
22	32,52	9,56	4,28	58,12	21,63	9,67

HERZ ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	60,19*	10,02	5,01	14,27*	2,50	1,25
2	51,94	6,86	3,07	12,06	1,60	0,72
3	41,25	5,81	2,60	9,75	1,33	0,60
4	4,91*	1,27	0,63	1,16*	0,31	0,15
5	6,21*	2,24	1,12	1,47*	0,55	0,27
6	3,04*	0,66	0,33	0,72*	0,15	0,08
7	1,27	0,46	0,21	0,30	0,11	0,05
8	1,19	0,31	0,14	0,28	0,07	0,03
9	1,31*	0,29	0,14	0,31*	0,07	0,03
10	0,82	0,17	0,07	0,20	0,04	0,02
11	0,72	0,15	0,07	0,17	0,04	0,02
12	0,71*	0,18	0,09	0,17*	0,04	0,02
13	0,50	0,09	0,04	0,12	0,02	0,01
14	0,33	0,08	0,03	0,08	0,02	0,01
15	0,33	0,09	0,04	0,08	0,02	0,01
16	0,32*	0,08	0,04	0,07*	0,02	0,01
17	0,29	0,07	0,03	0,07	0,02	0,01
18	0,32	0,08	0,04	0,08	0,02	0,01
19	0,34	0,07	0,03	0,08	0,02	0,01
20	0,27	0,06	0,03	0,06	0,02	0,01
21	0,28	0,08	0,03	0,07	0,02	0,01
22	0,23	0,02	0,01	0,06	0,01	0,00
Kontrolle	0,13	0,06	0,02	0,03	0,01	--

LUNGE ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	89,66*	20,21	10,11	17,98*	4,16	2,08
2	66,52	11,18	5,00	13,63	2,11	0,95
3	59,03	12,81	5,73	12,43	2,60	1,16
4	7,03*	1,61	0,81	1,41*	0,20	0,10
5	8,99*	3,21	1,61	1,80*	0,66	0,33
6	4,35*	0,89	0,44	0,89*	0,18	0,09
7	1,45*	0,11	0,06	0,30*	0,03	0,01
8	1,57	0,40	0,18	0,33	0,09	0,04
9	1,84*	0,79	0,40	0,38*	0,17	0,09
10	1,07	0,41	0,18	0,22	0,03	0,01
11	0,88	0,28	0,13	0,18	0,07	0,03
12	0,90*	0,24	0,12	0,18*	0,05	0,02
13	0,69	0,12	0,05	0,13	0,03	0,01
14	0,47	0,12	0,05	0,10	0,03	0,01
15	0,40	0,09	0,04	0,08	0,02	0,01
16	0,40*	0,03	0,01	0,08*	0,01	0,00
17	0,41	0,13	0,06	0,08	0,03	0,01
18	0,39	0,05	0,02	0,08	0,01	0,00
19	0,41	0,09	0,04	0,09	0,02	0,01
20	0,39	0,06	0,03	0,08	0,02	0,01
21	0,33	0,08	0,04	0,07	0,02	0,01
22	0,35	0,08	0,04	0,07	0,02	0,01
Kontrolle	0,11	0,05	0,02	0,02	0,01	--

LEBER ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	109,88*	22,40	11,20	32,37*	4,02	2,01
2	110,73	17,86	7,99	34,53	4,90	2,19
3	98,00	13,16	6,09	29,50	4,07	1,82
4	38,19	6,79	3,04	11,57	1,89	0,84
5	34,85	6,17	2,76	10,65	1,89	0,84
6	33,97	6,64	2,97	10,12	1,87	0,84
7	21,75	3,27	1,46	6,79	1,00	0,45
8	17,08	3,03	1,36	5,29	0,92	0,41
9	19,03	1,99	0,89	5,96	0,55	0,25
10	15,64	2,30	1,03	4,85	0,73	0,33
11	14,76	3,51	1,57	4,47	1,01	0,45
12	11,92	1,49	0,67	3,68	0,39	0,18
13	10,65	1,11	0,49	3,25	0,38	0,17
14	7,62	1,13	0,51	2,37	0,34	0,15
15	8,25	2,44	1,09	2,54	0,77	0,34
16	6,95*	0,98	0,49	2,01*	0,39	0,17
17	5,96	1,10	0,49	1,84	0,35	0,16
18	5,31	0,83	0,37	1,67	0,28	0,13
19	4,30	0,85	0,38	1,35	0,26	0,12
20	3,39	0,83	0,37	1,04	0,25	0,11
21	3,26	0,54	0,24	1,04	0,18	0,08
22	3,47	0,95	0,42	1,10	0,30	0,13
Kontrolle	0,11	0,03	0,01	0,03	0,01	--

NIERE ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	147,34*	34,38	17,19	34,50*	7,54	3,77
2	148,03	27,28	12,20	34,82	6,73	3,01
3	122,58	21,61	9,66	28,76	5,03	2,25
4	36,81	9,77	4,37	8,83	2,26	1,01
5	32,75*	6,00	3,00	7,38*	1,36	0,68
6	28,43	9,83	4,40	6,39	2,28	1,02
7	26,46	2,53	1,13	6,13	0,37	0,17
8	17,52	7,52	3,36	4,06	1,65	0,74
9	17,08	6,40	2,86	3,93	1,49	0,62
10	18,75	5,78	2,58	4,48	1,33	0,60
11	16,69	6,04	2,70	3,80	1,39	0,62
12	16,04	3,62	1,46	3,65	0,71	0,32
13	15,14	4,59	2,05	3,54	1,11	0,50
14	12,80	2,06	0,92	3,09	0,50	0,22
15	12,57	1,97	0,88	2,98	0,48	0,18
16	11,47*	1,99	1,15	2,65*	0,43	0,65
17	10,68	1,65	0,74	2,56	0,35	0,16
18	9,59	2,16	0,97	2,24	0,53	0,24
19	8,83	1,18	0,53	2,02	0,25	0,11
20	8,54	1,14	0.51	2,09	0,30	0,14
21	7,79	1,07	0,48	1,82	0,32	0,14
22	7,59	0,55	0,25	1,82	0,07	0,03
Kontrolle	0,11	0,03	0,01	0,03	0,01	--

MILZ ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	28,81*	4,70	2,35	6,50*	1,14	0,57
2	24,30	4,12	1,85	5,40	0,93	0,41
3	19,73	2,96	1,32	4,45	0,66	0,29
4	3,19*	0,90	0,45	0,71*	0,19	0,09
5	4,00*	0,53	0,27	0,88*	0,12	0,06
6	1,96*	0,47	0,23	0,43*	0,10	0,05
7	1,53	0,26	0,12	0,34	0,05	0,02
8	0,84*	0,17	0,09	0,18*	0,04	0,02
9	1,27	0,46	0,20	0,27	0,09	0,04
10	1,35*	0,30	0,15	0,31*	0,07	0,03
11	1,03	0,45	0,20	0,22	0,10	0,05
12	1,10	0,09	0,04	0,24	0,02	0,01
13	0,93	0,30	0,13	0,20	0,06	0,03
14	0,87	0,13	0,06	0,19	0,02	0,01
15	0,85	0,16	0,07	0,19	0,04	0,02
16	1,07*	0,38	0,19	0,24*	0,09	0,04
17	0,86	0,19	0,08	0,19	0,04	0,02
18	0,85	0,21	0,09	0,19	0,05	0,03
19	0,85*	0,25	0,13	0,19*	0,05	0,03
20	1,00	0,14	0,06	0,23	0,03	0,02
21	0,99	0,25	0,11	0,22	0,06	0,03
22	1,01	0,20	0,09	0,23	0,05	0,03
Kontrolle	0,21	0,09	0,03	0,05	0,02	0,01

MAGEN ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittel. wert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	31,10*	4,92	2,46	7,24*	1,12	0,56
2	28,41	6,15	2,75	6,26	1,35	0,60
3	23,39	3,32	1,49	4,45	0,66	0,29
4	3,21*	0,83	0,48	0,74*	0,18	0,09
5	4,05*	1,43	0,72	0,92*	0,31	0,16
6	2,07*	0,46	0,23	0,48*	0,10	0,05
7	1,01*	0,07	0,03	0,23*	0,02	0,01
8	0,83*	0,18	0,09	0,19*	0,04	0,02
9	1,01*	0,25	0,13	0,24*	0,06	0,03
10	0,66	0,21	0,10	0,15	0,04	0,02
11	0,48*	0,14	0,07	0,11*	0,03	0,01
12	0,47*	0,17	0,08	0,11*	0,04	0,02
13	0,51	0,19	0,08	0,12	0,04	0,02
14	0,28	0,05	0,02	0,07	0,01	0,01
15	0,35	0,05	0,02	0,08	0,02	0,01
16	0,31*	0,10	0,03	0,06*	0,02	0,01
17	0,35	0,11	0,05	0,09	0,03	0,01
18	0,19*	0,04	0,02	0,05*	0,01	--
19	0,33	0,06	0,03	0,08	0,01	0,01
20	0,31	0,09	0,04	0,08	0,02	0,01
21	0,23	0,05	0,02	0,06	0,01	0,01
22	0,22	0,03	0,01	0,06	0,01	--
Kontrolle	0,11	0,06	0,02	0,02	0,01	--

DUODENUM ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	43,74*	4,21	2,11	10,79*	1,45	0,73
2	37,68	6,82	3,05	8,44	1,46	0,65
3	29,42	2,88	1,29	6,75	0,86	0,38
4	3,89*	0,84	0,42	0,92*	0,18	0,09
5	4,95*	1,74	0,87	1,15*	0,42	0,21
6	2,44*	0,44	0,22	0,48*	0,10	0,05
7	1,00*	0,06	0,03	0,23*	0,01	0,01
8	0,92	0,22	0,10	0,22	0,05	0,02
9	1,06*	0,27	0,13	0,25*	0,07	0,04
10	0,71	0,16	0,07	0,17	0,03	0,02
11	0,52*	0,16	0,08	0,12*	0,04	0,02
12	0,50*	0,18	0,09	0,11*	0,04	0,02
13	0,50	0,14	0,06	0,12	0,03	0,01
14	0,35	0,09	0,04	0,08	0,02	0,01
15	0,45	0,12	0,05	0,11	0,03	0,01
16	0,28	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02
17	0,36*	0,10	0,05	0,09*	0,02	0,01
18	0,28*	0,04	0,02	0,07*	0,01	--
19	0,29	0,06	0,03	0,07	0,01	0,01
20	0,25	0,03	0,02	0,06	0,01	--
21	0,21	0,03	0,02	0,05	0,01	--
22	0,19	0,04	0,02	0,05	0,01	0,01
Kontrolle	0,11	0,04	0,01	0,02	0,01	--

COLON ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	50,07*	5,67	2,84	11,74*	1,97	0,98
2	41,67	8,18	3,66	9,30	2,05	0,92
3	36,16	7,17	3,21	7,98	1,67	0,75
4	4,88*	1,40	0,70	1,10*	0,27	0,13
5	5,55*	1,48	0,74	1,23*	0,31	0,16
6	2,82*	0,61	0,31	0,60*	0,13	0,06
7	1,14*	0,11	0,06	0,25*	0,03	0,01
8	1,14	0,23	0,10	0,26	0,05	0,02
9	1,27*	0,38	0,19	0,29*	0,09	0,05
10	0,76	0,25	0,11	0,17	0,05	0,02
11	0,60*	0,20	0,10	0,13*	0,04	0,02
12	0,64*	0,27	0,14	0,14*	0,05	0,03
13	0,60*	0,23	0,11	0,13*	0,05	0,03
14	0,33	0,05	0,02	0,08	0,01	0,01
15	0,37	0,07	0,03	0,05	0,02	0,01
16	0,39*	0,03	0,02	0,09*	0,01	--
17	0,32*	0,12	0,06	0,07*	0,03	0,01
18	0,30*	0,10	0,05	0,07*	0,03	0,01
19	0,32	0,04	0,02	0,07	0,01	--
20	0,26	0,06	0,02	0,06	0,02	0,01
21	0,24	0,04	0,02	0,05	0,01	--
22	0,26	0,04	0,02	0,06	0,01	--
Kontrolle	0,09	0,03	0,01	0,03	0,01	--

FETT ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	25,19*	8,98	4,49	9,48*	1,55	0,78
2	26,03	7.73	3,46	8,91	0,99	0,44
3	18,90	2,17	0,97	6,67	0,69	0,31
4	2,31*	1,01	0,50	0,99*	0,29	0,15
5	3,41*	0,74	0,37	1,21*	0,18	0,09
6	1,98*	0,49	0,24	0,70*	0,17	0,08
7	1,16	0,21	0,09	0,46	0,09	0,04
8	0,62*	0,03	0,02	0,25*	0,05	0,02
9	0,80*	0,24	0,12	0,36*	0,11	0,05
10	0,53*	0,20	0,10	0,26*	0,08	0,04
11	0,71*	0,14	0,07	0,31*	0,08	0,04
12	0,79*	0,29	0,15	0,31*	0,12	0,06
13	0,71*	0,13	0,07	0,34*	0,04	0,02
14	0,47	0,08	0,04	0,21	0,05	0,02
15	0,52	0,10	0,05	0,28	0,05	0,02
16	0,27*	0,10	0,05	0,16*	0,03	0,02
17	0,48*	0,10	0,05	0,24*	0,03	0,02
18	0,42	0,13	0,06	0,21	0,06	0,03
19	0,44	0,06	0,03	0,22	0,03	0,01
20	0,57	0,12	0,05	0,27	0,04	0,02
21	0,29*	0,05	0,03	0,14*	0,04	0,02
22	0,28	0,04	0,02	0,15	0,03	0,01
Kontrolle	0,10	0,04	0,01	0,04	0,02	--

MUSKEL ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	18,76*	4,30	2,15	4,98*	1,14	0,57
2	18,20	3,92	1,75	4,38	0,91	0,41
3	14,02	1,49	0,67	3,38	0,47	0,21
4	1,93*	0,79	0,40	0,46*	0,19	0,09
5	1,84*	0,51	0,26	0,44*	0,12	0,06
6	0,96*	0,28	0,14	0,23*	0,07	0,03
7	0,38*	0,03	0,02	0,09*	0,01	0,01
8	0,46	0,09	0,04	0,11	0,02	0,01
9	0,43*	0,12	0,06	0,11*	0,03	0,02
10	0,34	0,05	0,02	0,08	0,01	0,01
11	0,27	0,04	0,02	0,06	0,01	--
12	0,28	0,06	0,03	0,07	0,02	0,01
13	0,22	0,04	0,02	0,05	0,01	--
14	0,11	0,04	0,02	0,03	0,01	--
15	0,17	0,03	0,01	0,04	0,01	--
16	0,12*	0,04	0,02	0,03*	0,01	--
17	0,11	0,04	0,02	0,03	0,01	--
18	0,12	0,04	0,02	0,03	0,01	--
19	0,17	0,04	0,02	0,04	0,01	0,01
20	0,13	0,02	0,01	0,03	0,01	--
21	0,11	0,02	0,01	0,03	0,01	--
22	0,12	0,04	0,02	0,03	0,01	0,01
Kontrolle	0,08	0,03	0,01	0,02	0,01	--

U T E R U S ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	76,62*	15,99	7,99	15,89*	1,97	0,98
2	75,94	19,43	8,69	14,61	3,85	1,72
3	62,03	8,38	3,75	12,16	1,24	0,56
4	6,68*	1,34	0,67	1,33*	0,28	0,14
5	6,89*	1,91	0,96	1,41*	0,33	0,17
6	4,65*	1,45	0,72	0,86*	0,26	0,12
7	1,63*	0,09	0,04	0,32*	0,02	0,01
8	1,42	0,55	0,25	0,29	0,12	0,05
9	1,66*	0,57	0,28	0,32*	0,12	0,06
10	1,29	0,51	0,23	0,25	0,09	0,04
11	0,87	0,13	0,06	0,16	0,03	0,01
12	0,88	0,28	0,12	0,17	0,05	0,02
13	0,64	0,20	0,09	0,13	0,05	0,02
14	0,62*	0,09	0,04	0,13*	0,03	0,01
15	0,56	0,08	0,03	0,11	0,02	0,01
16	0,38*	0,19	0,09	0,07*	0,04	0,02
17	0,38*	0,10	0,05	0,08*	0,02	0,01
18	0,32	0,07	0,03	0,06	0,02	0,01
19	0,35	0,10	0,04	0,06	0,02	0,01
20	0,33	0,04	0,02	0,07	0,01	0,01
21	0,25*	0,06	0,03	0,05*	0,01	0,01
22	0,21*	0,05	0,02	0,04*	0,01	--
Kontrolle	0,16	0,05	0,02	0,03	0,01	--

O V A R I E N ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	51,75*	9,66	4,83	14,54*	2,11	1,06
2	50,32	9,16	4,10	13,25	1,67	0,75
3	40,32	4,53	2,02	11,13	1,14	0,51
4	4,72*	1,01	0,51	1,45*	0,36	0,18
5	7,14*	2,78	1,39	1,98*	0,68	0,34
6	3,48*	0,92	0,46	0,94*	0,21	0,11
7	1,18*	0,34	0,17	0,31*	0,07	0,04
8	1,30	0,25	0,11	0,36	0,08	0,04
9	1,81*	0,46	0,23	0,50*	0,14	0,07
10	0,83	0,23	0,10	0,24	0,06	0,03
11	0,74*	0,16	0,09	0,20*	0,04	0,02
12	0,74*	0,19	0,10	0,23*	0,09	0,05
13	0,64	0,20	0,09	0,13	0,05	0,02
14	0,51			0,14		
15	0,68			0,15		
16	0,39			0,10		
17	0,52			0,14		
18	0,40			0,10		
19	0,44			0,12		
20	0,41			0,10		
21	0,38			0,12		
22	0,36			0,09		
Kontrolle	0,09			0,02		

SCHILDDRÜSEN ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	47,00*	8,94	4,47	13,88*	2,93	1,46
2	42,71	9,63	4,31	12,89	3,62	1,62
3	33,34	2,98	1,33	9,80	1,11	0,50
4	4,59*	1,39	0,69	1,47*	0,33	0,17
5	7,60*	2,55	1,28	2,17*	0,57	0,29
6	3,73*	0,70	0,35	1,11*	0,24	0,12
7	3,01*	0,94	0,67	0,96*	0,37	0,26
8	2,54	0,75	0,33	0,75	0,19	0,09
9	2,95*	0,47	0,23	0,85*	0,10	0,05
10	0,84*	0,13	0,09	0,24*	0,04	0,03
11	1,73*	0,11	0,03	0,45*	0,06	0,03
12	1,60*	0,44	0,22	0,45*	0,11	0,06
13	1,07			0,29		
14	0,21			0,06		
15	0,66			0,18		
16	0,60			0,16		
17	0,51			0,14		
18	0,61			0,17		
19	1,18			0,32		
20	0,05			0,01		
21	0,19			0,05		
22	0,10			0,03		
Kontrolle	0,10			0,03		

HYPOPHYSEN ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	29,12*	16,67	8,33	6,43*	2,70	1,35
2	45,12*	4,65	2,33	10,06*	1,47	0,73
3	35,96	8,26	3,69	8,21	1,29	0,58
4	5,02*	1,60	0,80	1,23*	0,34	0,17
5	5,68*	2,21	1,11	1,36*	0,50	0,25
6	4,41*	1,71	0,86	0,93*	0,27	0,13
7	2,33*	0,21	0,15	0,50*	--	--
8	2,81	1,00	0,45	0,62	0,24	0,11
9	4,39*	0,86	0,43	1,04*	0,24	0,12
10	0,77*	0,07	0,05	0,18*	0,02	0,01
11	1,85*	0,52	0,30	0,48*	0,06	0,04
12	1,45*	0,67	0,39	0,35*	0,14	0,08
13	0,57			0,13		
14	--			--		
15	0,04			0,01		
16	--			--		
17	0,32			0,07		
18	0,20			0,05		
19	1,34			0,31		
20	0,14			0,03		
21	0,03			0,01		
22	--			--		
Kontrolle	0,27			0,06		

GROSSHIRN ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	16,19*	3,19	1,59	3,44*	0,63	0,32
2	13,27	1,83	0,82	2,82	0,43	0,19
3	10,06	1,28	0,57	2,27	0,24	0,11
4	1,15*	0,32	0,16	0,25*	0,07	0,03
5	1,89*	0,67	0,34	0,41*	0,15	0,07
6	0,85*	0,20	0,10	0,19*	0,04	0,02
7	0,23*	0,02	0,01	0,05*	0,01	—
8	0,38	0,05	0,02	0,08	0,01	0,01
9	0,43	0,15	0,08	0,09	0,03	0,02
10	0,19	0,04	0,02	0,04	0,01	—
11	0,20	0,04	0,02	0,04	0,01	—
12	0,17*	0,03	0,01	0,05*	0,02	0,01
13	0,18	0,03	0,01	0,04	0,01	—
14	0,07	0,03	0,01	0,02	0,01	—
15	0,11*	0,03	0,02	0,03*	0,01	0,01
16	0,09*	0,03	0,01	0,02	0,01	—
17	0,09	0,01	—	0,02	—	—
18	0,11	0,02	0,01	0,02	0,01	—
19	0,06	0,02	0,01	0,01	—	—
20	0,11	0,03	0,01	0,02	0,01	—
21	0,08	0,02	0,01	0,02	0,01	—
22	0,07	0,02	0,01	0,01	0,01	—
Kontrolle	0,12	0,06	0,02	0,03	0,01	—

KLEINHIRN ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	17,03*	3,30	1,65	4,15*	0,87	0,44
2	14,59	1,97	0,88	3,26	0,42	0,19
3	11,35	1,27	0,57	2,57	0,26	0,12
4	1,30*	0,38	0,19	0,29*	0,09	0,04
5	2,07*	0,87	0,44	0,46*	0,18	0,09
6	0,99*	0,22	0,11	0,22*	0,05	0,02
7	0,29*	0,04	0,02	0,07*	0,01	0,01
8	0,42	0,12	0,05	0,09	0,02	0,01
9	0,48*	0,17	0,08	0,11*	0,04	0,02
10	0,26	0,05	0,02	0,06	0,01	—
11	0,27	0,04	0,02	0,06	0,01	—
12	0,19*	0,04	0,02	0,04*	0,01	—
13	0,18	0,05	0,02	0,04	0,01	—
14	0,05*	0,02	0,01	0,01*	0,01	—
15	0,11*	0,03	0,01	0,02	0,01	—
16	0,10*	0,02	0,01	0,02*	0,01	—
17	0,12*	0,03	0,02	0,03*	0,01	—
18	0,13*	0,02	0,01	0,03*	0,01	—
19	0,10	0,02	—	0,02	—	—
20	0,10	0,03	0,01	0,02	—	—
21	0,07*	0,03	0,02	0,02*	0,01	—
22	0,06*	0,03	0,01	0,01*	0,01	—
Kontrolle	0,14	0,04	0,01	0,03	0,01	—

RÜCKENMARK ♀

Gruppe	Trockengewicht Mittelwert (dpm/mg)	Trockengewicht Stand.-Abw.	Trockengewicht Mittl. Fehler	Frischgewicht Mittelwert (dpm/mg)	Frischgewicht Stand.-Abw.	Frischgewicht Mittl. Fehler
1	17,44*	3,51	1,76	5,32*	1,02	0,51
2	13,84	1,45	0,65	3,98	0,44	0,20
3	11,12	1,31	0,58	3,31	0,44	0,20
4	1,18*	0,30	0,15	0,35*	0,09	0,04
5	1,68*	0,65	0,32	0,49*	0,19	0,10
6	0,84*	0,14	0,07	0,25*	0,04	0,02
7	0,23*	0,04	0,02	0,07*	0,01	0,01
8	0,39	0,10	0,05	0,12	0,02	0,01
9	0,43*	0,11	0,06	0,12*	0,03	0,02
10	0,21	0,03	0,01	0,06	0,01	--
11	0,23	0,03	0,01	0,07	0,01	--
12	0,20	0,05	0,02	0,06	0,02	0,01
13	0,18	0,05	0,02	0,05	0,01	0,01
14	0,05	0,02	0,01	0,02	0,01	--
15	0,14	0,03	0,01	0,04	0,01	--
16	0,12	0,02	0,01	0,03	--	--
17	0,10	0,04	0,02	0,03	0,01	--
18	0,09	0,02	0,01	0,03	--	--
19	0,15	0,05	0,02	0,05	0,02	0,01
20	0,07	0,02	0,01	0,02	--	--
21	0,05	0,01	--	0,01	0,01	--
22	0,09	0,03	0,02	0,03	0,01	0,01
Kontrolle	0,12	0,06	0,02	0,03	0,02	0,01

VOLLBLUT ♀ / PLASMA ♀

Gruppe	Vollblut Mittelwert (dpm/mg)	Vollblut Stand.-Abw.	Vollblut Mittl. Fehler	Plasma Mittelwert (dpm/mg)	Plasma Stand.-Abw.	Plasma Mittl. Fehler
1	38,65*	13,77	6,89	54,34*	9,36	4,68
2	35,39	6,84	3,06	46,24	8,07	3,61
3	26,13	4,40	1,97	37,72	3,31	1,48
4	3,09*	0,84	0,42	4,16*	1,04	0,52
5	4,05*	1,39	0,70	5,71*	2,36	1,18
6	2,18*	0,38	0,19	2,67*	0,58	0,29
7	0,82*	0,10	0,05	0,56*	0,06	0,03
8	0,76	0,10	0,04	0,77	0,26	0,12
9	0,82*	0,27	0,14	0,88*	0,39	0,20
10	0,54	0,14	0,06	0,32	0,12	0,05
11	0,45	0,15	0,07	0,30	0,09	0,04
12	0,53*	0,09	0,04	0,21*	0,07	0,04
13	0,50	0,04	0,02	0,14	0,04	0,02
14	0,45	0,08	0,03	0,11	0,04	0,02
15	0,52	0,04	0,02	0,12	0,02	0,01
16	0,44	0,05	0,01	0,09	0,03	0,02
17	0,41	0,09	0,04	0,09	0,04	0,02
18	0,36	0,06	0,03	0,07	0,03	0,01
19	0,45	0,16	0,07	0,06	0,01	0,01
20	0,33	0,08	0,03	0,08	0,03	0,01
21	0,29	0,09	0,04	0,05	0,02	0,01
22	0,33	0,07	0,03	0,08	0,02	0,01
Kontrolle	0,14	0,05	0,02	0,05	0,03	0,01

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf - Tel. 09545/8791